سلسلة أمراض الغدد الصم و الداء السكري و الاستقلاب

الكتاب الثاني

طب الغدد الصم المخبري

التشخيص المخبري لأمراض الغدد الصم والداء السكري و الاستقلاب

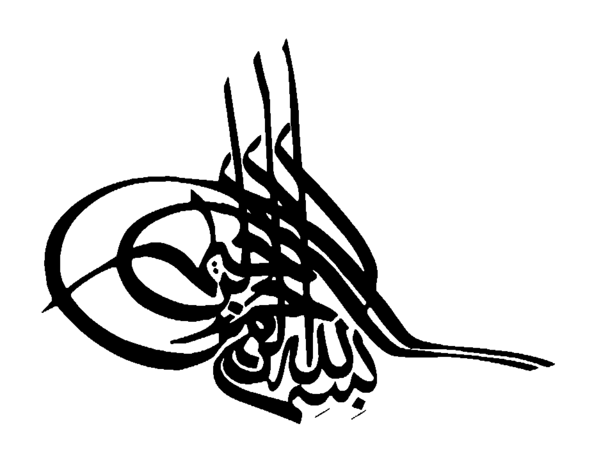


الدكتور مصطفى محمد شوا

طب الغدد الصم المخبري

التشخيص المخبري لأمراض الغدد الصم

و الداء السكري و الاستقلاب



سلسلة أمراض الغدد الصم
والداء السكري والاستقلاب
الكتاب الثاني

طب الغدد الصم المخبري
التشخيص المخبري لأمراض الغدد الصم و الداء السكري و الاستقلاب

إعداد

الدكتور مصطفى محمد شوا

أخصائي أمراض الغدد الصم والداء السكري
عضو الجمعية الفرنسية لأطباء الغدد الصم والداء السكري

الطبعة الأولى

(1426) - (2005)



الدكتور مصطفى محمد شوا

أخصائي أمراض الغدد الصم والداء السكري

عضو الجمعية الفرنسية لأطباء الغدد الصم والداء السكري

سورية - حلب - هاتف : 2279696 21 00963 - فاكس : 2271005 21 00963

www.dr-chawa.com

E-mail : mchawa@scs-net.org

مقدمة

يقدم هذا الكتاب مختلف طرق الاستقصاء الوظيفي في أمراض الغدد الصم و الداء السكري و الاستقلابية التي يمكن استخدامها في الواقع العملي السريري،و تشكل هذه الاستقصاءات وسيلة جيدة للأطباء الذين يتعرضون لتشخيص حالات مرضية في مجال الغدد الصم.

و قد وضعت هذه الاختبارات ضمن استراتيجية تسمح للأطباء بالإجابة على الأسئلة المعقدة في العديد من أمراض الغدد الصم المتداخلة.

كما تم تزويد الكتاب بتذكرة فيزيولوجية من أجل تبسيط تفسير النتائج و كذلك إضافة جداول و مخططات تساعد الأطباء على اختيار الاختبارات الضرورية من غيرها.

لقد اعتمدنا في الكتاب على الدراسات والنشرات الدورية التي يصدرها معهد باستور الوطني الفرنسي بالنسبة للمعايير المخبرية و تقنية بعض الاختبارات الوظيفية.

أخيراً هذا الكتاب هو أداة عمل موجهه للأطباء من أجل تجنب تعداد الفحوص والاختبارات المتممة غير المفيدة و تساعد على إزالة الشك الذي يعتري بعض التوجهات التشخيصية و اتباع المعايير المخبرية الأكثر استخداماً.

أسال الله التوفيق

د.مصطفى محمد شوا



مقدمة

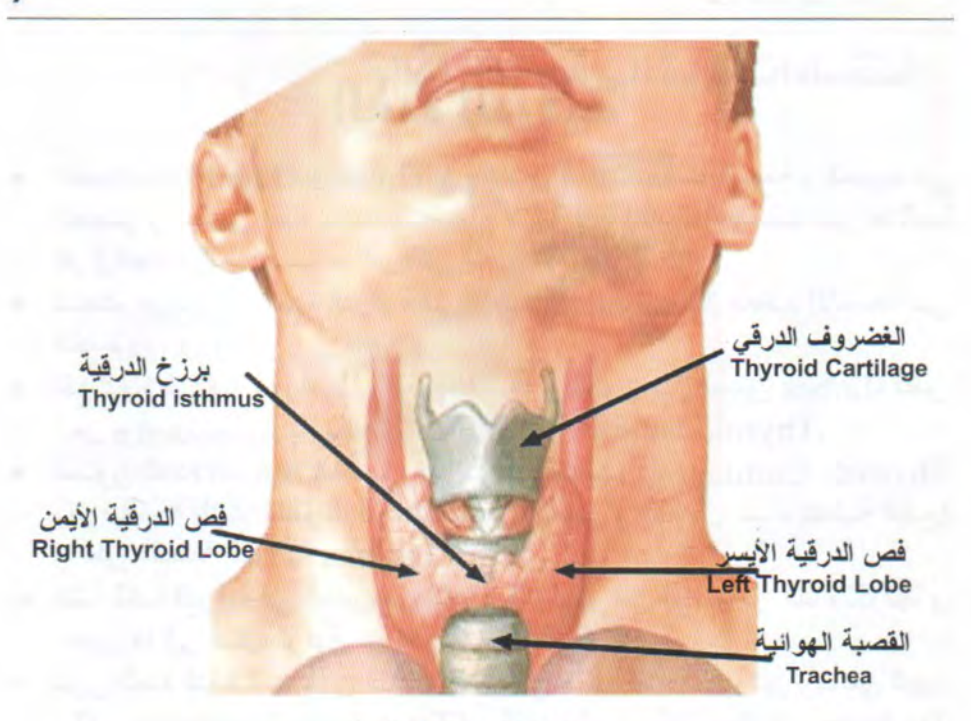
ن من أجمل اللحظات التي يعيشها المرء هي تلك التي يحقق بها أحلامه
و أمانيه .

ومن هنا كانت فكرة سلسلة أمراض الغدد الصم والداء السكري، إحدى
لأمنيات التي فرضتها علينا التطورات المتسارعة في عالم الطب وكذلك
فقر المكتبة العربية بالكتب و المراجع التي تبحث في هذا التخصص من
الطب ولحاجتنا الماسة لمتابعة مئات الأبحاث التي تصدر سنوياً من
مختلف مراكز الأبحاث العالمية.

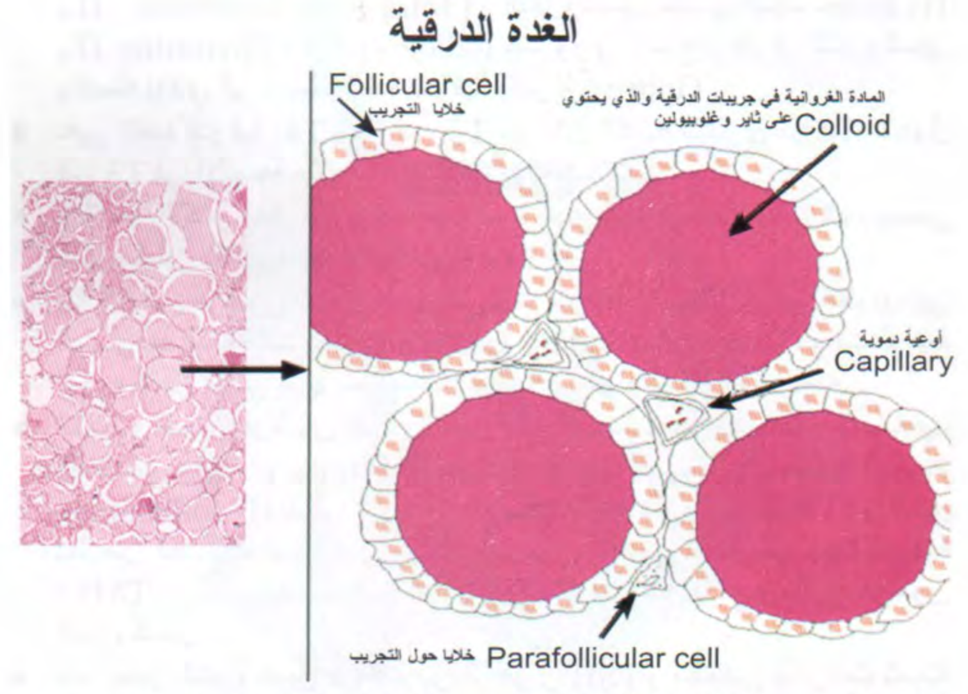
وقبل ذلك كله ما يحتمه علينا واجبنا الإنساني تجاه وطننا العربي
ومرضانا ولكي لا نتخلف عن ركب الحضارة فإن أقل ما يمكن أن نقدمه
هو شمعة صغيرة نضيئها في دروبنا عسى أن نقتدي بأسلافنا الذين
صنعوا الحضارة واستعانوا بالترجمة والتعريب ليلحقوا بالحضارات
التي عاصروها فسبقوها في ذلك الحين .

أسال الله التوفيق

د.مصطفى محمد شوا



الغدة الدرقية

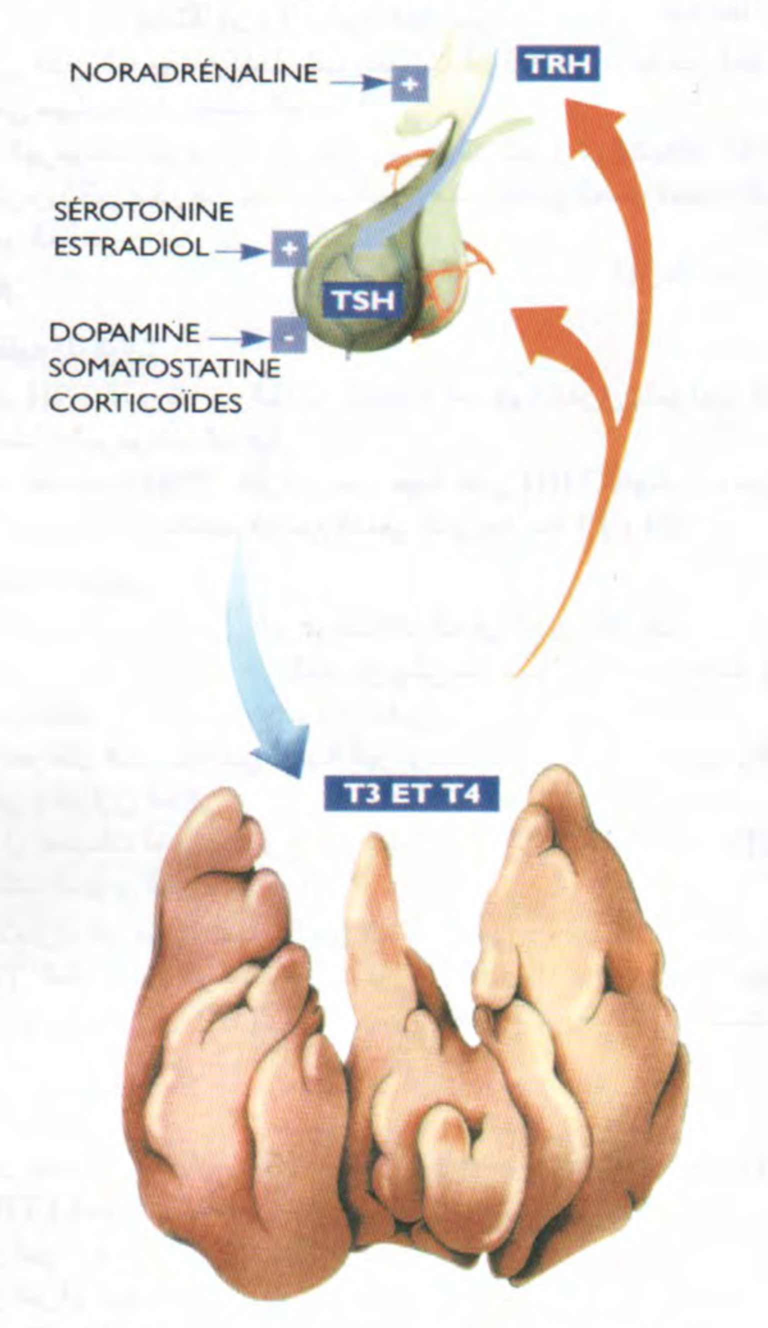


صورة مجهرية لشريحة مقطعية من الغدة الدرقية على اليسار و رسم توضيحي مُكبر على اليمين للجُريبات.

الغدة الدرقية

- الغدة الدرقية Thyroid Gland هي إحدى الغدد الصماء المهمة و الحيوية في الجسم. و تُسمى هذه الغدة بالصماء لأنها لا تملك قناة تصب من خلالها إفرازاتها، و إنما تصب مباشرة في الدم.
- تتحكم هرمونات الغدة الدرقية في أيض Metabolism معظم الأنسجة في الجسم .
- تقع الغدة الدرقية في أسفل مقدمة الرقبة، و تتكون من فصين Lobes، فص أيمن و فص أيسر يربطهما في الوسط برزخ Thyroid Isthmus .
- تجاور الغدة الدرقية الغضروف الدرقي الحنجري Thyroid Cartilage وترتبط به (لهذا تتحرك الغدة الدرقية للأعلى و الأسفل أثناء عملية البلع) وأعلى القصبة الهوائية Trachea .
- تنشأ الغدة الدرقية في الجنين من قاعدة اللسان و من ثم تهاجر أثناء تكونها و تطورها إلى أسفل الرقبة.
- تفرز الغدة الدرقية هرمون الثايروكسين في صورتيه الثايرونين رُباعي اليود T_4 (Tetra-Iodo-Thyronine) و الثايروكسين ثُلاثي اليود -Tri-Iodo T_3 (Thyronine)، و اليود Iodide ضروري لإنتاج و إفراز الثايروكسين ونقصه يؤدي إلى تضخم الغدة الدرقية (الدُراق) Goitre .
- تفرز الغدة الدرقية T4 أكثر من T3 ، و لكن الكمية الكبرى منT4 تتحول إلى T3 في الأنسجة مثل الكبد و الكلى و العضلات.
- T3 هو الأكثر فعالية و يوجد منه نوع غير فعال (خامل) في الدم يُسمى الثايروكسين ثلاثي اليود الانعكاسي (rT_3).
- 99 % من هرمون الثايروكسين في الدم مُرتبط ببروتين يُدعى الغلوبيولين الرابط للثايروكسين Thyroxin-Binding-Globulin، و يرتبط الثايروكسين ثلاثي اليود بمُستقبلات خاصة في نواة الخلية لأداء عمله.
- إنتاج و إفراز هرمون الثايروكسين يقع تحت سيطرة المحور المهادي-النُخامي Hypothalamic-Pituitary-Axis، حيث أن منطقة المهاد Hypothalamus تفرز الهرمون المُطلق للثايروتروبين (TRH) و الذي يحرض الغدة النُخامية لتفرز بدورها الهرمون النخامي المُحرض للغدة الدرقية (TSH) والذي يعمل على تحريض الغدة الدرقية لتُنتج و تفرز هرمون الثايروكسين.
- كلما نقص الثايروكسين في الدم يزداد إفراز TSH و بالعكس إذا زادت كميته في الدم نقص إفراز TSH و هذا ما يُسمى بآلية التلقيم الراجع السلبي Negative Feedback Mechanism، و مهمتها هي المحافظة على المستوى الطبيعي للهرمونات الدرقية في الدم لأداء عملها على أكمل وجه.

استقصاءات الغدة الدرقية لدى البالغ



تنظيم عمل المحور المهادي النخامي الدرقي

- تفرز الغدة الدرقية التيروكسين T4 (بنسبة % 80) وثلاثي يود التيروكسين % 20 (T3) انطلاقاً من وارد اليود الخارجي.
- يُخزَّن هذان الهرمونان داخل الحويصلات الدرقية بالارتباط مع الغلوبيولين الدرقي حيث يفرزان حسب الحاجة.
- تزيد الهرمونات الدرقية (T3 و T4) من توليد الحرارة واستهلاك الأوكسجين وتمارس تأثير محرض بيتا أدرينالييني وتشارك في نضج الجهاز العصبي والنمو العظمي.

التنظيم:

1- التنظيم المركزي:

- يتحكم TSH الذي تفرزه الخلايا النخامية الموجهة للدرق بالمراحل المختلفة لاصطناع الهرمونات الدرقية.
- يعتمد اصطناع TSH وإفرازه: من جهة على TRH المهادي، ومن جهة أخرى على التحكم بالتقليم الراجع السلبي الذي يمارسه T3 و T4.

2- التنظيم المحيطي:

- يساهم الاستقلاب المحيطي للهرمونات الدرقية في تعديل تأثيراتها.
- إن % 75 من T3 الجائل في الدوران يأتي من تحول T4 خارج الدرق (في الكبد والكليتين) بعملية نزع اليود الأحادي.
- تؤثر العوامل الخارجية في فعالية الهرمونات الدرقية: مثل التغذية والضغط النفسي والتوازن الطاقي.
- تحول عمليات أخرى لنزع اليود T4 إلى T3 الإنعكاسي أو rT3 وهو المماكب الحيوي الغير فعال لـ T3.
- إن الأجزاء الهرمونية الحرة الغير المتثبتة على بروتيناتها الناقلة (مثل: TBG الغلوبيولين الرابط للتيروكسين thyroxine binding protein والبري ألبومين TBPA والألبومين) هي التي تستطيع التثبت على المستقبلات النووية في الخلايا المستهدفة.

المعايرة:

- يمكن إجراء معايرات RIA لـ T4 و T3 الكلي وأجزائهما الحرة و TSH و TBG (الغلوبيولين الدرقي).
- يمكن إجراء هذه المعايرات على الريق.
- يمكن إجراء المعايرة اعتباراً من السيروم المجمد.
- تتعلق القيم الطبيعية بالطريقة المستعملة.

الأمراض الدرقية :

1. فرط الدرق.
2. قصور الدرق.
3. الشذوذات البنيوية.
4. الدراق (تضخم الغدة الدرقية).
5. السرطان.
6. التهاب الغدة الدرقية.

خلل الوظيفة الدرقية

تأكيد فرط أو قصور الدرق:

- إن الطريقة التشخيصية الأفضل لذلك تتمثل بـ :

- معرفة قيم الإفراز الهرموني والقياس المباشر للتراكيز الهرمونية الدرقية الجائلة.
- تقييم التوازن الوظيفي للمحور المهادي-النخامي-الدرقي.

الهرمونات الدرقية:

T4 الكلي:

- تتراوح قيمته بين 5.5-1.1 µg/100 ml
- تتعلق قيمة T4 Total بالإفراز الدرقي وتركيز البروتين الرابط للهرمونات الدرقية (TBG).
- لا يمكن شرح قيمة T4 الكلي بشكل مفرد.
- يزيد الاستروجين والحمل من الوظيفة الدرقية وذلك عن طريق زيادة اصطناع TBG.
- في الواقع العملي يقاس T4 الحر بدلاً من T4 الكلي.

FT4 الحرّ:

- إنه المقياس الأكثر أهمية والأرخص.
- يعكس بشدة حالة الغدة الدرقية.
- تتراوح القيمة الطبيعية بين 9-20 pg/ml.
- تدل القيم المرتفعة بقوة على فرط النشاط الدرقي.
- يمكن تقدير FT4 الحر أيضاً بشكل غير مباشر بواسطة حساب النسبة T4/TBG مشعر التيروكسين الحر :FT4 الكلي T4 "X "T3-test بالنسبة المئوية، (يقيم T3-test في الانبوب نسبة إشباع البروتينات الناقلة في المصل بالهرمون الدرقي، باستخدام T3 الموسوم و هذا ما يسمى اختبار Hamolski المعدّل).
- تحدد القيم الطبيعية من قبل المخابر عادة وهي تتعلق بالتقنية المستعملة.

T3 الكلي:

- يتراوح قيمته بين 80-200 ng/100 ml .
- يتعلق تركيزه بعوامل خارجية متعددة: مثل الأمراض المرافقة، الأدوية (حاصرات بيتا، الأميودارون)، الشدة النفسية، قلة الوارد من الحريرات الذي يؤدي لهبوط T3 بشكل مستقل عن الوظيفة الدرقية (تناذر انخفاض T3).

- إن القيمة المرتفعة لـ T3 مؤكدة لفرط نشاط الدرق.

FT3 الحرّ:

- أكثر أهمية من T3 الكلي .
- يخضع لنفس العوامل الخارجية .

T3r المعكوس :

- فيزيولوجياً غير فعال.
- ينتج عن التحول المحيطي لـ T4 .
- القيم الطبيعية تتراوح بين 10-25 ng / 100 ml.
  ليس له أهمية .

تقييم التوازن الوظيفي:

TSH:

- تتراوح القيمة الطبيعية بين0.25- 4 μ U/m.l.
- تعتبر القيم المرتفعة مميز مرضي لقصور الدرق (ماعدا الأورام المفرزة لـ TSH النخامي).
- يسمح لنا انخفاض TSH أن نميز بين فرط نشاط الدرق والدرق سوي الوظيفة بفضل استخدام أضداد وحيدة النسيلة موجهة إلى تحت الوحدة بيتا لمركب TSH.
- تنفي القيمة الطبيعية لـ **TSHs** "الفائق الحساسية" فرط نشاط الدرق وقصور الدرق المحيطي.
- تزيد المعايرة من الجيل الثالث بالتألق المناعي الحساسية إلى 0.005 μU/m.l ولكنها لا تحسن القدرة التشخيصية في فرط نشاط الدرق بشكل ملموس.

الاختبارات الديناميكية:

اختبار تحريض TSH بـ TRH (بروتيرلين Protiréline):

المبدأ:

- حقن داخل الوريد لـ TRH بكمية 250 أو 400 ميكروغرام (Stimu-TSH, Protiréline) ومعايرة TSH بعد 0، 30، 60، 90 ، 120دقيقة.
- يمكن الاكتفاء باختبار قصير: معايرة TSH عند الدقيقة 0 و30 و 60 بعد حقن TRH.

التفسير:

- تعكس حدة استجابة TSH للتحريض بـ TRH كمية المخزون النخامي من TSH القابل للتحريك.

- تكون الاستجابة الأعظمية طبيعية بعد 20 إلى 30 دقيقة من حقن TRH وتساوي على الأقل 2µU/m.l.
- تكون هذه الاستجابة معدومة في قصور الدرق وفرط نشاط الدرق الثانويان.
- تحدث استجابة مفرطة في قصور الدرق الأولي (حيث تتخطى 20µU/m.l).
- تضطرب استجابة TSH في حالات متعددة، حيث تصبح ضعيفة بتناول الكورتيزون و الدوبامين ومضادات السيروتونين.
- قد تنعدم الاستجابة في الذهان الهوسي الاكتئابي وفي الأمراض الشديدة جداً أو لدى كبار السن.
- كما تحدث استجابة مفرطة في بعض الأمراض الجهازية مثل (تشمع الكبد، القصور الكلوي).

اختبار التحريض بالـ TSH نفسه (اختبار Quérido):

المبدأ:

- بعد إجراء التصوير الومضاني الأول (مع أو بدون منحني تثبيت اليود 131) يعطى TSH البقري بمقدار 100 Ul يومياً خلال 5 أيام ثم يُجرى تصوير الومضاني الثاني.
- الهدف هو تحريض قبط اليود الدرقي بنسبة % 20 على الأقل.

التفسير:

- لا يجرى هذا الاختبار إلا في حالة عدم قبط اليود شعاعياً من قبل كل الغدة الدرقية أو جزء منها.
- إن الصورة الأكثر تميزاً هي الملاحظة في حالة إصابة النسيج الدرقي بعقدة حارة "غدوم سام".
- يجب الانتباه إلى أن التحريض المتكرر بـ TSH يؤدي إلى "إشعال" وظيفة النسيج السليم.
- سيتم التوقف عن إجراء هذا الفحص بسبب إيقاف تسويق TSH المخصص للاستعمال السريري.

اختبار التثبيط بـ T3 (اختبار Werner للتثبيط):

المبدأ:

- يلي الإعطاء المتكرر لـ 75 µg (Cynomel) T3 لمدة 10 أيام عادة تثبيط قبط الغدة الدرقية لليود المشع إلى % 50 على الأقل وذلك بآلية التثبيط الراجع السلبية.
- وهذا ما يبرر ضرورة رسم منحنيين لتثبيت اليود 131 قبل وبعد إعطاء T3.

التفسير:

- يسمح تثبيط تثبيت اليود بإعطاء T3 من التحقق من سلامة وظيفة محور المهاد-النخامى-الغدة الدرقية.
- في حالة فرط نشاط الدرق يستمر تثبيت اليود في النسيج الدرقي.
- يستخدم هذا الفحص بحذر في الاعتلال القلبي الدرقي ولدى مرضى الداء الإكليلي Coronoriens.
- إن أهمية هذا الفحص هي فقط في إثبات فرط نشاط الغدة الدرقية الذي لم تثبته الاستقصاءات الأخرى.
- إن هذا الفحص طويل وجامد ومكلف يجب تجنبه قدر الإمكان، ولكنه في نفس الوقت ذو قيمة تشخيصية عظيمة يجب عدم تجاهله كلياً.

المعايرات غير الهرمونية:

- تعدل الهرمونات الدرقية اصطناع العديد من المواد غير الهرمونية.
- تعكس معايرة هذه المواد بشكل غير مباشر مستوى الوظيفة الدرقية ولكنها لا تملك أهمية كبيرة.
- من هذه المواد الأستيوكالسين والغلوبولينات الرابطة للهرمونات الجنسية.
- تسمح معايرات أخرى بإكمال الاستقصاءات الهرمونية من أجل تأكيد التشخيص المرضي والمساعدة في الإنذار من هذه المعايرات :

- **أضداد البيروكسيداز**: تتواجد في الأمراض الدرقية الناتجة عن المناعة الذاتية مثل: مرض بازدو Basedow و مرض هاشيمتو Hashimoto.
- **أضداد التيروغلوبولين** : المتواجدة بشكل خاص في التهاب الدرق تحت الحاد.
- **أضداد مستقبلات الـ TSH**: تشكل جزء من عائلة الغلوبيولينات المناعية المتورطة في الآلية الإمراضية لمرض Basedow.

الغلوبولين الدرقي (التيروغلوبولين):

- مقياس غير هرموني لفعالية الغدة الدرقية.
- يتناسب غالباً مع حجم الدرق حيث يزداد في حالة الدرّاق .
- يرتفع دائماً في حالات فرط نشاط الغدة الدرقية (إلا حالات فرط الغدة الدرقية ذات المنشأ خارج الدرقي مثل : فرط الدرق المفتعل أو الدوائي).
- في الدراسات السرطانية، يستخدم كمؤشر على النسيج الدرقي المتبقي أو وجود النقائل.
- مؤشر رئيسي لمتابعة علاج السرطان الدرقي.

الخلاصة:

تشخيص فرط نشاط الدرق

- تكفي معايرة FT3 الحر و FT4 الحر في الأغلبية الكبرى من الحالات لإيجابية التشخيص ويزداد التأكد عندما تكون المعايرة منسجمة مع الانطباع السريري.
- في 10 % من الحالات يرتفع FT3 الحر فقط: وهذه هي حالة التسمم الدرقي بـ T3.
- هذه المعايرات الهرمونية أقل وضوحاً عند الأشخاص المسنين (الذين يعانون من أمراض شديدة مرافقة) خاصة في حالة فرط الدرق المحرض باليود أو الورم الغدي السمي.
- يمكن أن يكون اختبار التحريض بـ TRH واختبار التثبيط مفيدين في حالات محدودة.
- إن معايرة TSHs- الفائق الحساسية كافية دائماً في أغلب الحالات، وقد حلت عملياً مكان الاختبار التحريض بـ TRH الذي يجب إعادة تحديد استطباباته.

التصوير الومضاني للدرق:

- يساهم كثيراً بالاشتراك مع العلامات السريرية في وضع التشخيص المرضي لفرط نشاط الدرق: (مثل : فرط نشاط الدرق المنتشر، الدراق متعدد العقد غير المتجانس goitre multinodulaire hétérogène ، الورم الغدي السمي adénome toxique ، ...الخ.
- يتم إنجازه بمساعدةً اليود المشع 123 (المكلف جداً)، أخف و أضعف من اليود المشع 131.
- و يجرى أيضاً بشكل شائع مع التكنيسيوم 99 (لسرعة الاختبار، نصف العمر أقصر للمادة الشعاعية، خطر إشعاعي أقل) .
- ليس لمنحني تثبيت اليود 131 أي أهمية إلا في حالة المعالجة باليود المشع، ولم يعد لهذا المنحني أي استعمال في استقصاءات فرط نشاط الدرق.
- يعطي فحص "القبط المبكر" لليود 131 صورة عن المستوى الوظيفي للغدة الدرقية.

حالات خاصة:

مرض بازدو Basedow: يتميز بـ :

- فرط نشاط درق منتشر بالتصوير الومضاني .
- ارتفاع الهرمونات الدرقية الحرة FT4 و FT3.

- يتعزز التشخيص بمعايرة الغلوبيولينات المناعية الحاثة للدرق وخاصة أضداد مستقبلات TSH و إن استمرار وجود هذه الأضداد بعد المعالجة مؤشر على احتمال النكس.
- إن الأضداد الدرقية للبيروكسيداز موجودة غالباً.
- كما يزداد الغلوبيولين الدرقي.

الورم الغدي السمي adénome toxique : يقوم التشخيص :

- التصوير الومضاني: عقد حارة تصيب النسيج الدرقي.
- يجب الانتباه إلى أن FT4 و FT3 قد يكونان طبيعيين أحياناً في الورم الغدي السمّي، ومن هنا تبرز الأهمية السريرية لمعايرة TSH والفحوص الديناميكية كالتحريض بـ (TRH) والتصوير الومضاني.

فرط الحمل اليودي:

- يرتفع FT4 بينما قد يكون FT3 طبيعياً (بسبب تثبيط التحول المحيطي لـ T4 إلى T3).
- إن لوحة التصوير الومضاني بيضاء ولكنها قابلة للتحريض بـ TSH (اختبار غير ضروري ولكنه يظهر مسؤولية اليود في حدوث فرط نشاط الدرق).
- يجب أن تجنب التصوير الومضاني عندما تعطي معايرة اليود الكلي نتيجة أكبر من 15 µg/100ml..

فرط نشاط الدرق المفتعل:

- يكون FT3 طبيعياً غالباً و FT4 مرتفعاً جداً (إعطاء FT4) أو بالعكس (إعطاء T3).
- لوحة التصوير الومضاني بيضاء وقابلة للتحريض بـ TSH.
- اليود الكلي طبيعي.
- الغلوبيولين الدرقي (TBG) غير قابل للكشف أو طبيعي خلافاً لحالات فرط نشاط الدرق الأخرى.

التهاب De Quervain الدرقي في الطور الحاد:

- هو التهاب سريري أو تناذر التهابي.
- يلاحظ ارتفاع FT4 و FT3.
- لوحة ومضانية بيضاء غير قابل للتحريض بـ TSH.
- ارتفاع الغلوبيولين الدرقي بشكل شديد جداً.

الإفراز غير الطبيعي لـ TSH بواسطة ورم مفرز لـ TSH:

- TSH مرتفع وتحت وحدة α مرتفعة.

فرط نشاط الدرق الهاجر :

- بسبب الأورام المشيمائية أو الأورام العدارية أو الأورام الكوريونية.

حالات فرط نشاط الغدة الدرقية الأخرى:

ـ التسمم بالحشيش:

- حيث يحدث التهاب الغدة الدرقية اللمفاوي مع تسمم درقي.
- يكون القبط اليودي طبيعيا أو زائداً.
- تكون أضداد الغلوبيولين الدرقي إيجابية بشدة.

ـ التهاب الغدة الدرقية الغير مؤلم عند النساء في سن اليأس أو post-partum:

- فرط نشاط درق عابر مع قبط يود سيئ أو منخفض.

تشخيص قصور نشاط الدرق

- إن معايرة FT3 غير مفيدة، بينما معايرة T4 هامة جداً وضرورية ولكنها غير كافية غالباً.
- إن معايرة TSH، الذي يكون مرتفعاً، مؤكد للتشخيص.
- في الحالات التي يشك بها، تشير استجابة TSH المفرطة لـ TRH (التي تزيد عن 20 µU/ml) إلى قصور نشاط درق.
- ينخفض rT3 في قصور نشاط الدرق.
- يقوم الاستقصاء المرضي على قيمة TSH الأساسية والقيمة بعد التحريض وتحديد أضداد الجسيمات الميكروزومية الصغرية anticorps antimicrosomiaux.

حالات خاصة:

قصور الدرق البدئي:

- TSH مرتفع واستجابة للتحريض مرتفعة.
- ارتفاع أضداد الدرق غالباً قد يشير إلى التهاب درق Hashimoto اللمفاوي.

قصور الدرق تحت السريري:

- نلاحظ استجابة TSH مفرطة للتحريض بـ TRH.

قصور الدرق التالي للقصور النخامي الكلي أو الجزئي:

- قيمة TSH طبيعي أو منخفض واستجابة TSH للتحريض بـ TRH ضعيفة.
- اختبار التحريض بـ TSH (Quérido) إيجابي.

قصور الدرق الناتج عن إصابة المهاد:

- TSH القاعدي طبيعي.
- استجابة TSH للتحريض بـ TRH متأخرة ثم مفرطة.

تناذر Refetoff:

- مقاومة فعل الهرمونات الدرقية لعيب في المستقبلات النووية.
- TSH طبيعي أو مرتفع مع ارتفاع الهرمونات الدرقية .
- قصور درق سريري .

التصوير الومضاني للدرق: يستطب:

- في حالة قصور درق لدى الطفل .
- يمكن أن يظهر الانتباذ (هجرة) الدرقي .
- اضطرابات الاصطناع الهرموني.

حالة خاصة: **تناذر انخفاض T3 وارتفاع rT3**:

- انخفاض T3 دون حدوث قصور درقي.
- ارتفاع rT3 .
- استجابة طبيعية لتحريض TSH بـ TRH .
- يصعب التثبت من التشخيص عندما يوجد انخفاض T4 في الإصابات الأكثر شدة.

الاستراتيجيات التشخيصية لفرط و نقص نشاط الدرق (شكل 1) :

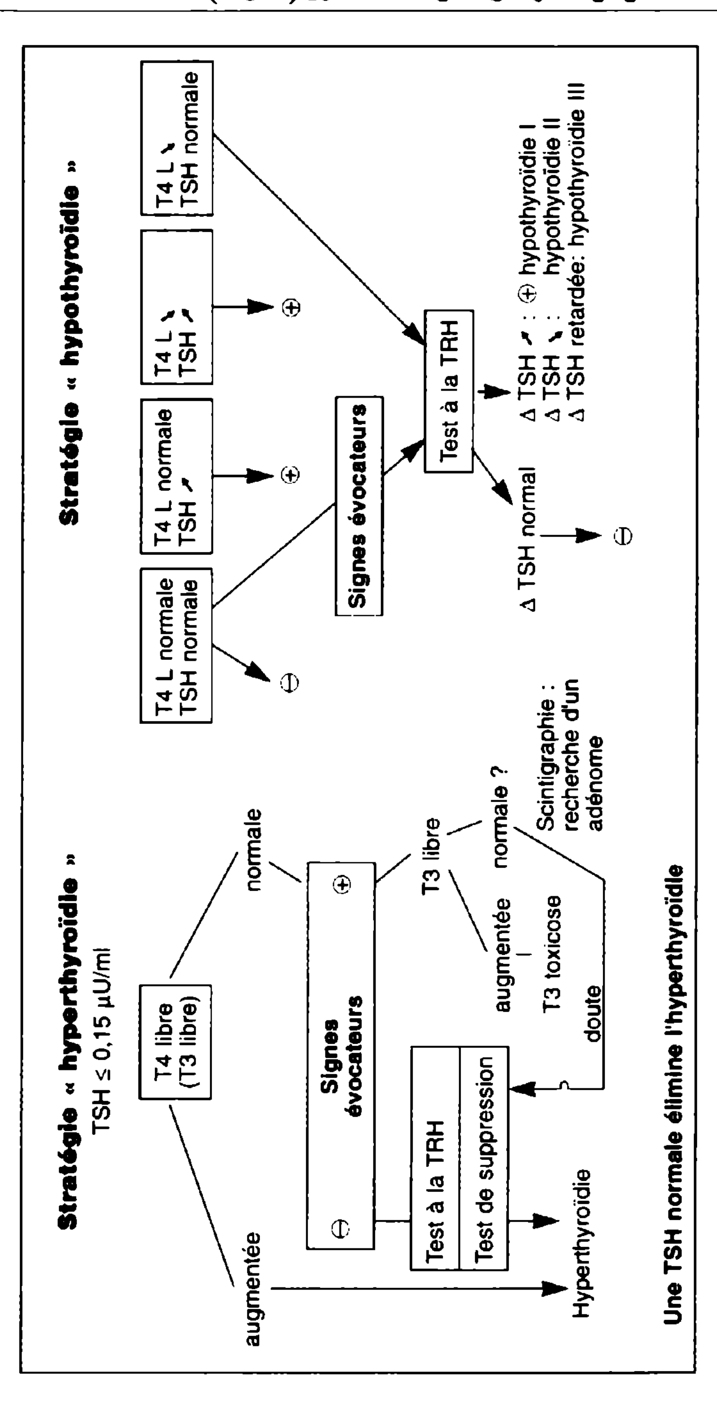


Fig. 1. – Stratégies diagnostiques de l'hyperthyroïdie et de l'hypothyroïdie.

الاضطرابات البنيوية الشكلية

الاستقصاءات الشكلية:

- الجس.
- التصوير الومضاني.
- التصوير بالإيكوغرافي للدرق.
- إجراء معايرات هرمونية متممة.
- يستحب إجراء بزل خلوي باستعمال الإبرة الرفيعة F.N.A، والهدف هو استبعاد الإصابة السرطانية.

التصوير بالإيكوغرافي: إن المعلومات التي يزودنا بها هي :

- طبيعة تجانس نسيج الغدة الدرقية مثل : (دراق بسيط ، Basedow).
- كثافة النسيج الدرقي : حيث تدعو نقص الكثافة الدرقية hypoéchogéne إلى الشك بالسرطان.
- قياسات فصوص الغدة الدرقية .
- رؤية التراكيب النسيجية الأخرى من كيسات أو تكلسات أو حجب .
- تعطي فكرة عن تروية الغدة الدرقية .
- إمكانية إجراءه عند الحوامل.

سرطان الغدة الدرقية Cancer Thyroidien

- قد توحي عقدة باردة بالتصوير الومضاني (10 % تقريباً من العقد الباردة خبيثة)، ناقصة الكثافة بالإيكوغرافي،تحتوي أحيانا على تكلسات دقيقة على إصابة سرطانية درقية.
- يمكن بإجراء البزل الخلوي بالإبرة F.N.A تجنب استئصال الغدة الدرقية الغير المفيد.

الواسمات الورمية :

- التيروغلوبيولين:

- يرتفع التركيز البلازمي للتيروغلوبيولين مع امتداد السرطان الدرقي ولكنه غير نوعي لأنه يرتفع أيضاً في الدراق والتهاب الدرق وفرط نشاط الدرق.
- يشكل التيروغلوبولين وسيلة للمراقبة بعد علاج السرطان الدرقي وكشف النقائل الورمية.

حالة خاصة: **سرطان لب الدرق**:(CMT) توجد علامتان:

1. ارتفاع تركيز الكالسيوتونين (معايرة RIA) في الزمن التقليدي أو بعد التحريض بالـ pentagastrine.
2. ارتفاع الأضداد السرطانية الجنينية التي يجب أن تدعو للشك بـ CMT.

2ـ الكالسيتونين Calcitonine:

- أخذ العينة : 5 ml دم في أنبوب EDTA.
- القيم الطبيعية: أقل من 10 pg/ml وهي في الحدود القابلة للكشف.
- يزداد تركيزه في سرطان لب الدرق CMT الذي قد يكون عائلي ومترافق مع اعتلالات غدية ورمية أخرى (تناذر CMT = Sipple سرطان الدرق + فرط نشاط الغدد جارات الدرق + ورم القوائم) أومع سرطانات أخرى (السرطان القصبي اللامصنع، سرطان البنكرياس، سرطان الثدي، ...الخ).

3ـ اختبار البنتاغاسترين pentagastrine:

المبدأ:

- يحرض البنتاغاسترين ارتفاع الكالسيتونين في حالات سرطان CMT أو فرط تنسّج الخلايا حول الجريبية ويستفاد منه في كشف سرطانCMT العائلي.

قبل الفحص:

- لا يستطب هذا الفحص مطلقاً لدى المصابين بالربو ونسبياً لدى المصابين

بالقصور التاجي.

- يبقى الشخص على الريق مدة 12 ساعة و بدون تدخين.

الطريقة:

- حقن وريدي لـ 0.5 µg/kg من Peptavlon (2 µl/kg) المحل مباشرة في 5 ml من السيروم الفيزيولوجي (أمبولة 2 ml تحوي 500 µg بيبتافلون).
- يوقف الحقن عند حدوث انزعاج.
- سحب العينات لمعايرة الكالسيتونين: في الزمن 0 و 5 و 15 (ابتداء من نهاية حقن peptavlon) و حالياً بعد 5 و 10 دقائق من انتهاء الحقن.

تفسير النتائج:

- القيم الطبيعية القاعدية للكالسيتونين (معايرة IRMA) أقل من 10 pg/ml لدى الشخص الطبيعي ويكون غير قابل للتحريض بالبنتاغاسترين.
- في حالة سرطان CMT تزيد القيم القاعدية عن 30 pg/ml، وتزيد القيم بعد التحريض عن 100 pg/ml .
- في حالة فرط تنسج الخلايا C تكون القيم القاعدية و المحرَّضة متوسطة.
- يعتبر الاختبار مؤشر حساس ونوعي لسرطان CMT العائلي المعزول أو المترافق مع أورام متعددة غدية نمط lla أو llb.
- يمكن أن يرتفع قيم الكالسيتونين في سرطانات أخرى (سركان القصبي ذو الخلايا الصغيرة، سرطان البنكرياس،سرطان الثدي، ...الخ).

التهاب الغدة الدرقية

التهاب Ouervain الدرق الحاد:

- ارتفاع التيروغلوبيولين بشدة.
- تكون الأضداد الدرقية إيجابية بشكل عابر (فرط نشاط الدرق).

التهاب Hashimoto المزمن للدرق:

- يتطور غالباً إلى قصور درقي، دراق غير متجانس النسيج الغدي قليل التثبيت لليود على التصوير الومضاني.
- ارتفاع الغلوبيولين الدرقي و أضداد الغلوبيولين الدرقي، ولاسيما أضداد للجسيمات الميكروزومية الصغرية.

استقصاءات الدرق عند الأطفال

قصور الدرق:

- ترتفع قيمة TSH البلازمي بسرعة بعد الولادة لتصل حتى 80 µg/ml ابتداء من الدقيقة 30 من الحياة.
- تعاود هذه القيمة للنزول تدريجياً لتصل إلى القيم الطبيعية خلال 3 أو 4 أيام (يملك 99 % من الأطفال قيمة TSH أقل من 12 µg في اليوم الخامس).

الاستقصاء الروتيني لدى حديثي الولادة:

- يتم إجراءه بمعايرة TSH بعد 3 أيام بعد الولادة، عندما يبدو المولود مريضاً.
- يجب مراقبته لأسبوع آخر ويتمّم بمعايرة T4 الحر.
- في حالات الشك السريري، يجب البدء بالمعالجة مباشرة.
- قد تؤجّل خطة تقصي السبب المرضي لقصور الدرق عند حديث الولادة إلى عمر 3-2 سنوات وهو العمر الذي يسمح فيه إيقاف إعطاء الخلاصات الغدية بإجراء التصوير الومضاني بالتكنيسيوم أو اليود المشع 123، مما يسمح بكشف الدرق الهاجر أو تأكيد عدم التصنع الدرقي.
- إن الاستقصاءات التي يجب إجراؤها لدى الطفل هي نفسها لدى الشخص البالغ: TSH, FT3, FT4
- تبدو معايرة الغلوبيولين الدرقي البلازمي TG هامة في التشخيص السببي لقصور الدرق الولادي.
- يشير التيروغلوبيولين TG غير القابل للمعايرة إلى اللاتصنع الدرقي.
- يسمح وجود أضداد مستقبلات TSH لدى مولود من أم مصابة بفرط نشاط الدرق بكشف قصور الدرق الولادي العابر.

اختبار TRH: هو اختبار تحريضي:

الطريقة: حقن وريدي لـ 7 µg من TRH لكل كغ من الوزن المثالي.

المعايرة: تؤخذ عينات الـ TSH البلازمي في الأزمنة:

15 - , 0 , 10 , 30 , 60 , 90 , 120 دقيقة .

اختبارات الاصطناع الهرموني:

- عندما يشك باضطراب الاصطناع الهرموني (الدراق العائلي أو الوراثي) تُتَمّم الدراسة بدراسة تثبيت اليود بعد حقن Thiocyanate أو بيركلورات الصوديوم.
- يسمح إعطاء أحد هذين المنتجين بعد 6-24 ساعة من إعطاء اليود 131بالتقاط اليود الدرقي بآلية التنافس.

- يبقى اليود 131 المعضّى organifié متثبتاً على البروتينات الدرقية.
- يشير انخفاض الفعالية الشعاعية الدرقية الذي يزيد عن 33 % إلى اضطرابات التعضّي.
- يتبع إعطاء الإيودوتيروزين الموسوم في اليود 131 في الأحوال الطبيعية طرح بولي لليود الموسوم بشكل إيودور (على الأقل 90%).
- يعكس الإنطراح البولي بالشكل العضوي وجود عيب في الألكلة Halogénation.
- إن هذا الاختبار صعب الإجراء عملياً.
- **تميز خمسة أنماط رئيسية لإصابات اصطناع الهرمون الدرقي** حسب شراهة الغدة الدرقية لليود وتأثير البيركلورات والقيم المصورية والبولية للهرمون الدرقي أحادي اليود أو ثنائي اليود.
- **يتم التمييز بين الإصابة الدرقية البدنية والثانوية** اعتماداً على القيم البلازمية لـ TSH.
- إن الإصابة الدرقية الثانوية نادرة لدى الطفل وتنتمي غالباً إلى الأعراض السريرية لقصور النخامى الشامل.

ملاحظة هامة :

نشير إلى احتمال حدوث:

- عوز **Thyroxine binding globulin (TBG) الغلوبيولين الرابط للتيروكسين**: الذي يترافق مع قصور الدرق ويتميز بانخفاض هام في الهرمونات الدرقية الكلية.
- **عوز المستقبلات المحيطية للهرمون الدرقي**: الذي يتميز بارتفاع القيم البلازمية للهرمونات الدرقية مع قصور الدرق السريري، يمكن أن تكون قيمة TSH طبيعية أو مرتفعة حسب إذا كانت النخامى مصابة أم لا.

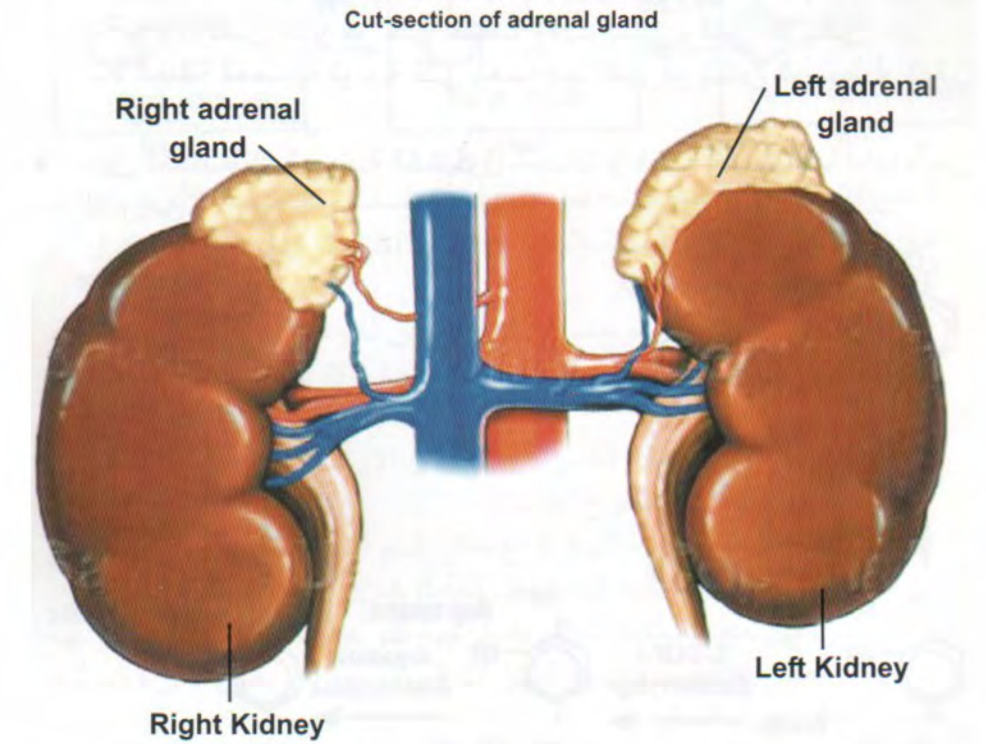
فرط نشاط الدرق:

- إن خطة كشف فرط نشاط الدرق لدى الطفل مشابهة تماماً لمثيلاتها لدى البالغ، حيث تقوم على معايرة الهرمونات الدرقية المحيطية وأحياناً لوحة التصوير الومضاني للدرق.
- إن فرط نشاط الدرق في الفترة الحديثة للولادة قد يكون تالياً لنقل الغلوبيولينات المناعية المحرضة للدرق من الأم المصابة بفرط نشاط الدرق إلى طفلها.
- للبحث عن منشأ فرط نشاط الدرق العابر، نقوم بالكشف عن أضداد مستقبلات TSH.

Anatomy of the Adrenal Glands



Cut-section of adrenal gland



الغدتان الكظريتان

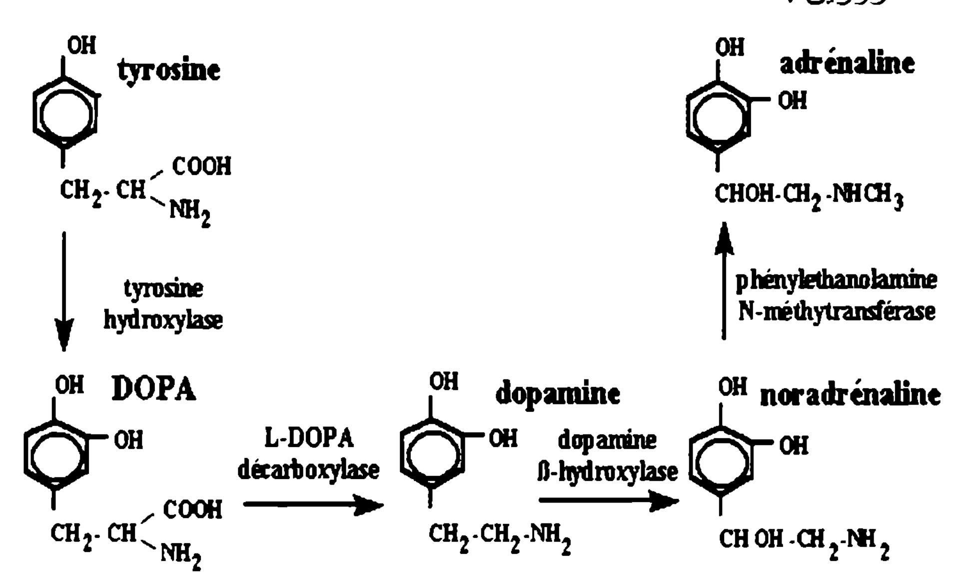
الغدة الكظرية

- تتوضع الغدتان الكظريتان على القطب الداخلي الأنسي فوق كل كلية و تقيس كل منهما حوالي 4cm طولاً و 3cm عرضاً و تزن كل منهما 4-6g.
- تتألف كل غدة كظرية من قسمين من حيث المنشأ و التركيب النسيجي و حتى الوظيفي:
  1- لب الكظر المركزي La medullosurrénale
  2- قشر الكظر المحيطي La corticosurrénale
- يجب الانتباه إلى مفهومين أساسين بالنسبة للب الكظر :

آ- يفرز لب الكظر الهرمونات التالية : 80% أدرينالين، 16% نورأدرينالين 4% دوبامين الذي هو جذر اصطناع الأدرينالين والنور أدرينالين.

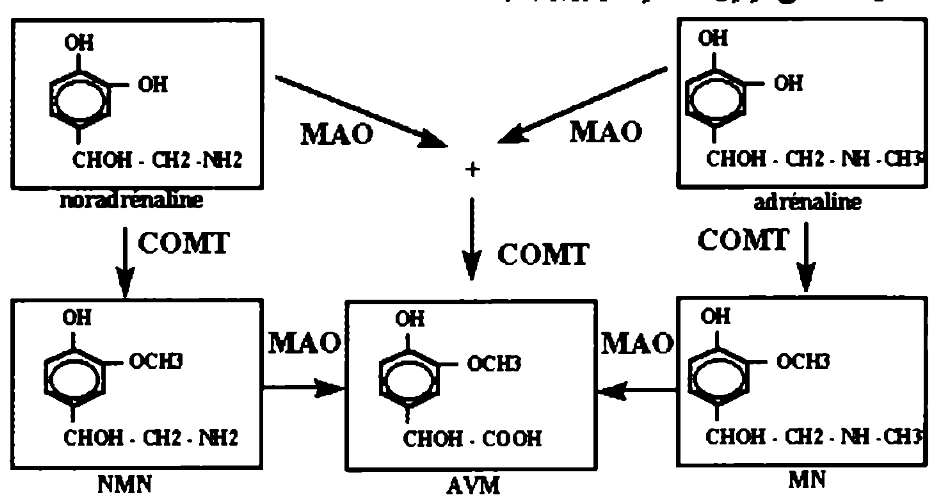
ب- الجملة العصبية الودية التي يلعب فيها النورأدرينالين الوسيط أو الناقل العصبي الأساسي.

- يبين المخطط التالي بنية الكاتيكول-أمينات و كيفية اصطناعها ابتداءاً من التروزين :



- يتم تقويض الكاتيكول- أمينات بفضل أنزيمين اثنين هما :
  1- كاتيكول- ميتيل ترانسفيراز COMT .
  2- مونو أمينو اوكسيداز MAO .
- من أهم مستقلبات الكاتيكول- أمينات هي :
  1- ميتا أدرينالين MN.

2- نور ميتا أدرينالين NMN .
3- حمض فينيل ماندليك VMA .



- تنتج التأثيرات البيولوجية للكاتيكول- أمينات و خاصة الأدرينالين و النورأدرينالين عن نوع المستقبلات (α أو β) التي ترتبط معها الكاتيكول - أمينات على الأغشية الخلوية.

1- التأثيرات على الجهاز الوعائي : يكون مقبض للأوعية في حال الارتباط مع مستقبلات ألفا، و يكون موسع للأوعية في حال الارتباط مع مع مستقبلات بيتا.

2- التأثيرات على الجهاز القلبي : ينتج عن الارتباط مع مستقبلات بيتا1 ازدياد النتاج القلبي و تسرع القلب.

3- التاثيرات الاستقلابية : مثل ارتفاع سكر الدم الذي ينتج عن الارتباط مع مستقبلات ألفا و بيتا بآلية ازدياد حل الغليكوجين و زيادة صنع الغلوكوز.

- يرتبط الدوبامين مع المستقبلات الدوبامينرجية النوعية التي تتواجد في الأوعية الدموية و بعض الأعضاء، و من التأثيرات البيولوجية للدوبامين تأثيره كموسع للأوعية على سبيل المثال.
- أما بالنسبة لقشر الكظر فهو يتألف من ثلاثة مناطق :

1- المنطقة الحزمية : التي تفرز الكورتيزون و الكورتيكوستيرون التي ترتبط مع البروتين الناقل الترانسكورتين.

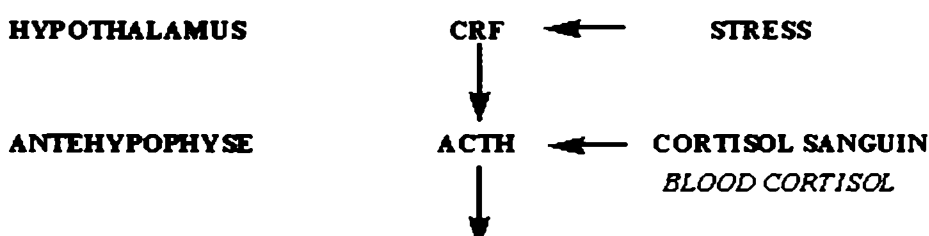
2- المنطقة الشبكية : تفرز كل من الهرمونات التالية :

Androsténedione و **11-oH -androsténedione**

و DHA و SDHA و 17هيدروكسي بروجستيرون.

3- المنطقة الكبيبية : الألدوستيرون و دوكسي كورتيكوستيرون (DOC).

- أما بالنسبة للتنظيم والتحكم المركزي بإفراز قشر الكظر يمكن شرحه بالمخطط التالي :



- من التأثيرات البيولوجية للقشرانيات السكرية :
  1- التأثير المقوض للبروتين.
  2- التأثير الرافع لسكر الدم .
  3- زيادة تخزين الدهون و الكولسترول في الخلايا.
  4- زيادة الارتشاف الملاط العظمي وزيادة الإطراح الكالسيوم في البول.
  5- التأثير المضاد للالتهاب و الحساسية.
- من التأثيرات البيولوجية للاندروجينات :
  1- التأثير الباني للكتلة العضلية.
  2- التأثير الخافض للكوليسترول.
  3- زيادة الكالسيوم في الملاط العظمي.
  4- التاثير المطور للأعضاء الجنسية.

من أهم التأثيرات البيولوجية للألدوستيرون هو التأثير المنظم لشوارد الدم.

الاستقصاءات الوظيفية لقشر الكظر لدى البالغ

- يفرز قشر الكظر جميع أنواع الستيروئيدات الفعالة حيوياً:
  1- القشرانيات السكرية.
  2- الستيروئيدات المعدنية.
  3- الأندروجينات .
  4- الأستروجينات.

التحكم بإفراز قشر الكظر:

- يتبع الإفراز النبضي للكورتيزول إيقاعاً موازياً للدورة الإفرازية لـ ACTH، وتكون القيم البلازمية أعظمية صباحاً بين الساعة 9-7، وأصغرية حوالي الساعة 12 ليلاً.
- تنظم مستويات هرمونات قشر الكظر بواسطة قيم الإفراز النخامي لـ ACTH بتواسط آلية التحكم الراجع السلبي.
- يخضع إفراز ACTH تحت تأثير العامل المطلق المهادي CRF.
- يتبع إفراز الألدوستيرون أيضاً إيقاعاً يومياً حيث تكون القيم أعظمية بين 8-0 صباحاً، و يخضع بشكل جزئي تحت تأثير قيمة البوتاسيوم.
- يخضع إفراز الألدوستيرون بشكل خاص تحت تأثير جهاز الرينين-انجيوتنسين الذي ترتبط فعاليته بشكل وثيق مع الحجم البلازمي الجائل والمجموع الصودي واضطرابات الدوران البلازمي.
- يمتلك ACTH تأثيراً محرضاً لا تبدو أهميته إلا في حالات الشدة النفسية.

نقل واستقلاب هرمونات قشر الكظر:

الكورتيزول:

- يرتبط الكورتيزول بنسبة كبيرة إلى البروتينات البلازمية، وبشكل خاص الـ Transcortine أو الغلوبيولين الرابط للكورتيزول cortisol binding gtobulin (CBG) والألبومين.
- إن التركيز البلازمي لـ CBG ضعيف (30 mg/dl) وبالتالي يتم إشباعه بسرعة كبيرة (حالما يصل تركيز الكورتيزول إلى 20 µg /dl).
- يزيد الأستروجين الطبيعي والصنعي (الحمل والحبوب) إنتاج CBG دون أن يزيد الكورتيزول الحر.

الصورة 2 :اصطناع الستيرونيدات الكظرية :

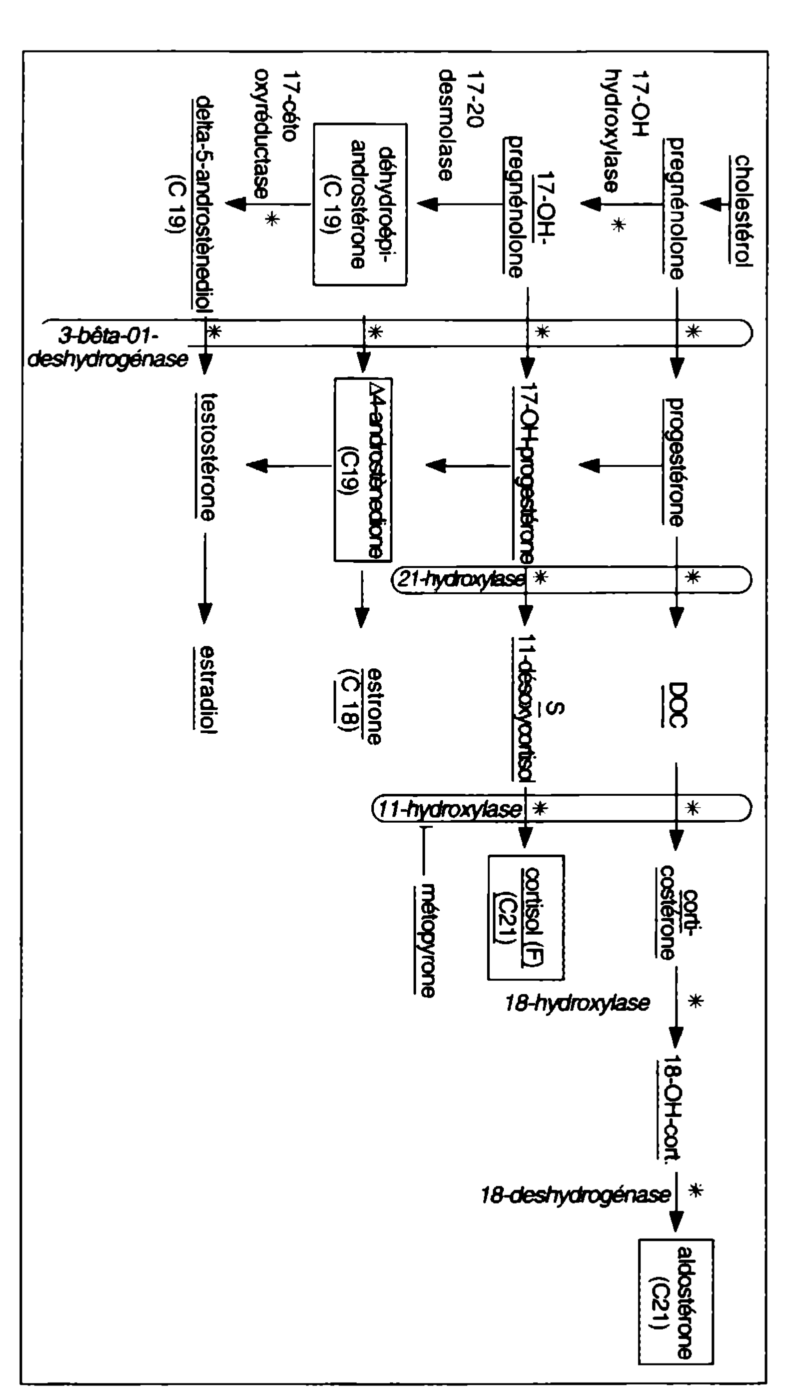
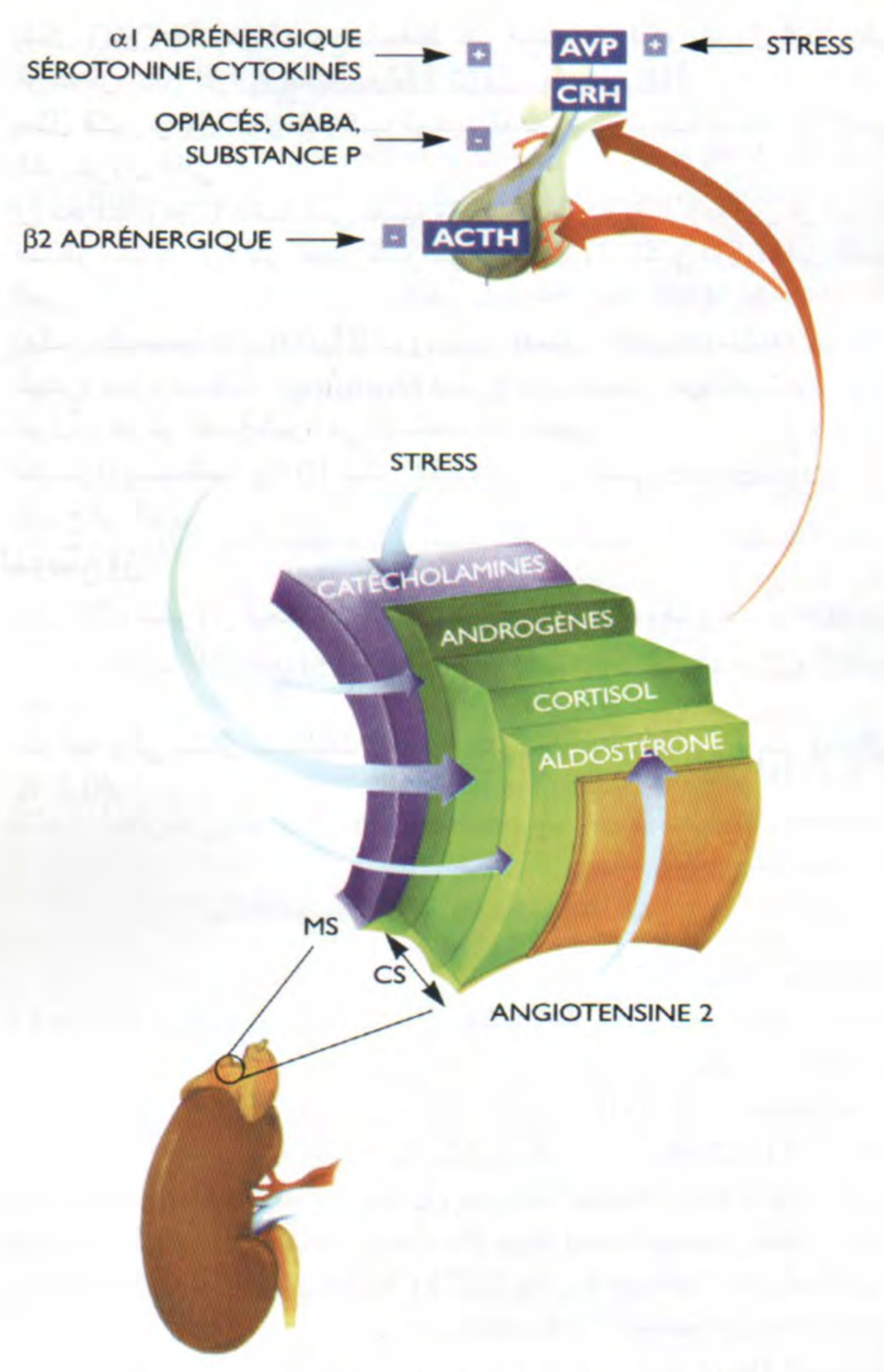


Fig. 2. – Stéroïdogenèse surrénalienne.



المحور المهادي – النخامي – الكظري .

- يشكل CBG إذاً مخزناً يسمح بالحفاظ على قيمة ثابتة للكورتيزول الحر على الرغم من تباين إفراز واستقلاب الكورتيزول.
- يمثل الكورتيزول الحر المركب الوحيد الفعال فيزيولوجياً نسبته 5 % من الكورتيزول الكلي.
- إن معرفة CBG هامة في تقييم وظيفة قشر الكظر: يمكن أن تؤدي اضطرابات إفرازه إلى تغيير كبير في الكورتيزول الكلي دون تعديل القسم الحر.
- تعكس التصفية الاستقلابية للكورتيزول الفعالية الكبدية (مشتقات ثلاثية الهيدروجين ومشتقات cortolone) فيطرح جزء صغير من الكورتيزول في البول، وهو ذو أهمية كبيرة في الاستقصاء الوظيفي.
- أخيراً، يستقلب 10 % من الكورتيزول إلى 17- cétostéroïde تطرح في البول.

الألدوستيرون:

- ينقل الألدوستيرون أيضاً بالترانسكورتين والألبومين، وقد وجد 40 % من الألدوستيرون البلازمي بشكل حر وهذا الجزء هو المسؤول عن الفعالية الحيوية.
- إطراحه بولي بشكل مستقلبات ثلاثية الهيدروجين والدوستيرون حر (حوالي 0.5 %).

القشرانيات السكرية

- يفرز قشر الكظر جميع أنواع الستيروئيدات الحيوية.
- يمكن أن تفرز جميع الهرمونات بشكل مفرط كما في تناذر Cushing أو بشكل غير كاف في حالات قصور قشر الكظر.

المعايرات الهرمونية على مستوى الدم :

- تسحب العينة بشرط عدم وجود شدة نفسية صباحاً في الساعة الثامنة على الريق، ومن المفيد دراسة الدورة اليومية للكورتيزول.

ACTH:

- معايرة تتم بالقياس المناعي الشعاعي للجزيئة الكلية.
- **القيم الطبيعية**: تكون حساسة جداً لمستويات منخفضة من الكورتيزول، أقل من 60 pg/ml في الساعة الثامنة صباحا.
- يتبع مثل الكورتيزول إيقاعاً يومياً.
- **سحب العينة:** 5 ml دم على EDTA ومثبط بروتيني، يعامل مباشرة بالتنبيذ الفائق ويجمّد في الحرارة 20°- م.

Bêta-LPH:

- له بعض التشابه البنيوي مع beta-endorphine، يفرز من قبل الخلايا الموجهة لقشر الكظر مثل ACTH.
- إن قيمته تتمتع بموثوقية أكبر لكن معايرته غير مستعملة كثيراً.

الكورتيزول الكلي:

- أكثر نوعية، يعاير بالتنافس الشعاعي أو بالمقايسة المناعية الشعاعية أو المناعية الأنزيمية.
- القيم الطبيعية: 10-25 µg /100 ml على الريق الساعة 8 صباحاً،و بين الساعة 18 و22 يقل تركيز الكورتيزول إلى أقل من نصف القيمة السابقة.
- يشكل اختفاء الدورة اليومية للكورتيزول أحد المؤشرات الأولى لفرط نشاط قشر الكظر، يجب تفسير القيم دائماً مع الانتباه إلى زمن أخذ العينة والاضطرابات الحاصلة في قيم CBG (البروتين الرابط للكورتيزول) في حالات الحمل والمعالجة الاستروجينية .

الكورتيزول الحر:

- المركب الوحيد الفعال.
- يمكن تقييم الكورتيزول الحر بشكل **غير مباشر** بمعايرة CBG و الكورتيزول

الكلي في نفس الوقت، أو بشكل مباشر بعد الترشيح الفائق للمصل.

- يتبع كالكورتيزول الكلي إيقاعاً يومياً.
- **القيم الطبيعية**: 5-27 ng/ml صباحاً.
- **سحب العينة**: 5 ml في أنبوب مضاف إليه الهيباريـن.

11.désoxycortisol: أو المركب s.

- طليعة مباشرة للكورتيزول،له أهمية خاصة في حالة العوز الأنزيمي الخلقي أو خلال بعض الاختبارات الدوائية.
- معايرته RIA.
- **القيم الطبيعية**: أقل من 1 µg /100 ml في الساعة 8 صباحاً.
- **سحب العينة**: 10 ml دم في أنبوب مضاف إليه الهيبارين.

delta-4-androsténedione:

- ذو منشأ مختلط: خصوي وكظري.
- معايرته RIA
- **القيم الطبيعية**: 130 ± 30 ng/100 ml.
- **سحب العينة**: 5 ml دم في أنبوب مضاف إليه الهيبارين.

sulfat de D.H.A:

- أندروجين ذو منشأ قشر كظري فقط.
- **القيم الطبيعية**: لدى الرجل الذي يقل عمره عن 50 سنة
  70-390 µg /100 ml
- **القيم الطبيعية**: لدى الرجل الذي يزيد عمره عن 50 سنة
  15-140 µg /100 ml
- **القيم الطبيعية**: لدى المرأة التي تقل عمرها عن 50 سنة
  50-200 µg /100 ml
- **القيم الطبيعية**: لدى المرأة التي تزيد عمرها عن 50 سنة
  15-105 µg /100 ml

الأستروجين و 17- hydroxyprogestérone :

- يتمتعان بأهمية كبيرة في بعض سرطانات قشر الكظر أو في الشذوذات الأنزيمية الخلقية.
- يجب تفسير القيم بالعلاقة مع الدورة الطمثية لدى المرأة.
- **القيم الطبيعية**: لـ 17- hydroxyprogestérone :

1- لدى المرأة في الطور الجريبي: 0.3-1 ng/ml، وفي الطور اللوتيني

1.1-4.2 ng/ml، في سن اليأس 0.3-1.7 ng/ml.
2- لدى الطفل قبل البلوغ: لدى الصبي 0.54-2.5 ng/ml، لدى الفتاة 0.2-1.4 ng/ml.
3- عند الرجل الناضج: 0.54-2.5 ng/ml.

المعايرات الهرمونية على مستوى البول:

• معايرة 17 هيدروكسي ستيروئيد:

- (تقنية Porter و Silber المولدة للون).
- يمثل حوالي ثلث مستقلبات الكورتيزول، 17- cétostéroïdes.
- أهملت هذه المعايرة تقريباً.

• الكورتيزول الحر:

- إن معايرة الكورتيزول الحر البولي أكثر أهمية لأنه يعكس المستوى البلازمي لـ 17- hydroxystéroïdes الحرة أي الفعالة.
- يعاير بعد استخلاصه ويعتبر مؤشراً هاماً جداً لإفراز الكورتيزول (معايرة RIA أو المعايرة الأنزيمية المناعية).
- **القيم الطبيعية**: 50-250 ug/24 h. حسب التقنية المستخدمة.
- **سحب العينة**: يجمع بول 24 ساعة على Merseptyl.

في مستوى اللعاب:

الكورتيزول اللعابي:

- يعاير بطريقة RIA.
- تعكس القيم اللعابية للكورتيزول بشكل جيد قيم الكورتيزول الحر.
- **القيم الطبيعية**: صباحاً 13±5 ng/ml و 3±1 ng/ml في الساعة 22.
- تسمح الدورة اللعابية للكورتيزول تجنب سحب الدم التالي.
- كما أن استخدامه مقبول في اختبارات التحريض و التثبيط.
- يمكن تحريض الإفراز اللعابي بعدة قطرات من المحضَّر التالي: حمض الليمون 35 g ، عطر الليمون 0.5 ml ، شراب بسيط 50 ml، ماء مقطر: كمية كافية حتى 100 ml.

اضطراب معايرات وظيفة قشر الكظر بسبب عوامل خارج قشر الكظر:

- يمكن أن نلاحظ، عند الشخص البدين، زيادة إنتاج الكورتيزول المسؤول عن ارتفاع قيم 17-هيدروكسي و 17 كيتوستيروئيد، دون تعديل التركيز البلازمي للكورتيزول الحر، في هذه الحالات يسمح الكورتيزول الحر البولي التمييز بين

تناذر Cushing والبدانة.

- إن ارتفاع قيم الأستروجين (أثناء الحمل وتناول مانعات الحمل الفموية) مسؤول عن ارتفاع القيم البلازمية لـ CBG والزيادة التالية للكورتيزول البلازمي دون تعديل يطرأ على الكورتيزول البولي.
- إن الشدة النفسية وفرط نشاط الدرق والقصور الكبدي والكلوي الشديد وبعض الأمراض النفسية الشديدة يمكن أن تكون مسؤولة عن اضطراب الإيقاع اليومي للكورتيزول وقيمة إفرازه.
- تؤدي بعض الأدوية (الفينوباربتيال، diphénylhydantoïne، OP,DDD) إلى اضطراب استقلاب الكورتيزول وتؤثر على المعايرات البولية ومستقلبات قشر الكظر.

الاختبارات الديناميكية:

- تتضمن الاختبارات الديناميكية اختبارات التحريض التي تحدد وجود نقص في إفراز الكورتيزول ومكان ذلك النقص (قشر الكظر، النخامى، المهاد) واختبارات التثبيط التي تهدف تحديد سبب فرط إفراز الكورتيزول.

اختبارات التحريض:

معايرة ACTH البلازمي:

- إن ACTH البلازمي حساس بشكل نوعي إلى التلقيم الراجع السلبي الذي يمارسه الكورتيزول.
- تؤكد قيمة ACTH التي تزيد عن 250 pg/ml والمترافقة مع كورتيزول دم أقل من 10 µ g/dl تشخيص قصور قشر الكظر المحيطي دون أن تكون هناك ضرورة لإجراء اختبارات التحريض.

الاختبار بـ ACTH الصنعي: (1-24 موجه قشر الكظر الصنعي كورتيكوتروفين أو Synacthéne®).

المبدأ:

- إن المركب ACTH 1-24 هو المسؤول عن الفعالية الحيوية.
- نستطيع إذاً تقييم شدة استجابة قشر الكظر للتحريض بمعايرة الكورتيزول.

الطريقة:

- يجرى الاختبار لدى الشخص على الريق الساعة 8 صباحاً.
- يدرس الكورتيزول البلازمي قبل 30 دقيقة وبعد 60 دقيقة من حقن 250 µ g Synacthéne® بالطريق الوريدي.

التفسير:

- تكون الاستجابة طبيعية عند حدوث ارتفاع بنسبة % 150-50من القيمة القاعدية للكورتيزول.
- تعكس الاستجابة الغير الكافية قصور الوظيفة الكظرية المحيطية دون أن نستطيع القول أن هذا القصور عضوي أو وظيفي (تالي لاستراحة طويلة الأمد لقشر الكظر على سبيل المثال).
- تشير القيمة القاعدية التي تقل عن 10 µ g/100 ml المترافقة مع استجابة أقل من الطبيعي للتحريض بالسناكتين وقيمة طبيعية أو منخفضة لـ ACTH إلى قصور موجه قشر الكظر ناقص الأعراض. في هذه الحالة يمكن أن يكون اختبار métopirone مفيداً.

• **حقن Synacthéne السريع**:
- التسريب البطيء للسيناكتين من الساعة 8 إلى الساعة 16 مع سحب عينات الكورتيزول كل ساعة.

• **حقن Synacthéne البطيء**:
- حقن 0.5 mg من Synacthénc المديد بالطريق العضلي صباحاً الساعة 8 صباحاً.
- معايرة الكورتيزول البلازمي قبل الحقن، ثم بعد ساعة واحدة و أخيراً بعد 24 ساعة من الحقن.
- دراسة الإطراح البولي للكورتيزول ليلة الاختبار ثم من الساعة 8 إلى الساعة 32.
- تلاحظ عادة زيادة من 50 إلى 100 % من القيمة القاعدية.

اختبار (Métoprione) :

الاختبار القصير:

المبدأ:
- يثبط Métoprione تشكل الكورتيزول بتثبيطه لإضافة الهيدروكسيل في الموقع 11 بيتا و لا يمارس هذا المشتق تثبيطاً راجعاً سلبياً على مستوى المحور المهادي-النخامي.
- ينتج عن ذلك زيادة قيمة ACTH و بشكل ثانوي يحدث ارتفاع للقيم البلازمية للمركب S أو 11- désoxycortisol الطليعة المباشرة للكورتيزول، والذي يمكن معايرته في مستوى البول (تفاعل Porter و Silber) أو بشكل أكثر دقة، في المستوى البلازمي.
- يسمح هذا الاختبار بتقييم تكامل المحور المهادي- القشر الكظر.

الطريقة:
- يعطى الميتوبيرون بجرعة 30 mg/kg من الوزن المثالي عن طريق الفم كجرعة وحيدة منتصف الليل.
- يعاير الكورتيزول و 11- désoxycortisol و ACTH صباح ليلة إعطاء الميتوبيرون واليوم التالي له في الساعة 8 صباحاً على الريق.

المحاذير:- ارتفاع الضغط الشرياني.

الشرح:
- تتجلى الاستجابة طبيعية عند انخفاض قيمة الكورتيزول (تشير القيمة التي تقل عن 2 µ g/100 ml إلى موثوقية الاختبار) وارتفاع قيمة Désoxycortisol 11 (يكون 1 µ g/100 ml في الحالة القاعدية ويجب أن يبلغ µ g/100 ml

7-22 بعد التحريض) وكذلك ارتفاع الـ ACTH.

- تشير الاستجابة الغير طبيعية إلى إصابة المحور المهاد-النخامي- القشر كظري.
- ان معايرة ACTH ضرورية لتأكيد مستوى الإصابة: يحدث ارتفاع ACTH في القصور البدني وانخفاضه في القصور الثانوي.
- يسمح هذا الاختبار في عدد كبير من الحالات بتمييز تناذر Cushing كوشينغ النخامي (استجابة طبيعية) عن أورام قشر الكظر أو الورم الغدي أو ورم قشر الكظر (غياب حدوث ارتفاع لـ 11- désoxycortisol).

الاختبار الطويل:

- له نفس مبدأ الاختبار القصير.
- تحمله سيء (دوران، سوء المزاج، انخفاض الضغط، صداع).

الطريقة:

- يعطى 750 mg ميتوبيرون كل 4 ساعات، ما يعادل 4.5 g خلال 24 ساعة.
- يعاير 17- hydroxystéroïdes في البول الذي يجمع في يوم الإعطاء واليوم الذي يليه وتقارن مع قيم اليوم السابق للاختبار.
- يلاحظ عادةً ارتفاع % 300-400 من القيمة القاعدية.

الشرح:

- نفسه بالنسبة للاختبار القصير.
- قد نحصل على إيجابية كاذبة عندما تتداخل بعض الأدوية مع المعايرات المولدة للون chromogènes .

التداخلات:

- تؤدي بعض المواد كمضادات الاختلاج إلى إيجابية كاذبة لاختبار الميتوبيرون.
- تسمح معايرة الكورتيزول البلازمي أثناء الاختبار باسقاط تأثير هذه المواد.
- بُلّغ عن قصور الدرق، وتشمع الكبد والقصور الكلوي و الاكتئاب داخلي المنشأ وسوء التغذية كسبب في التداخل مع اختبار الميتوبيرون أثناء دراسة المشتقات البولية.
- بالمقابل، تعتبر زيادة المركب S في جميع هذه الحالات طبيعية.

اختبارانخفاض السكر المعتمد على الأنسولين:

المبدأ:

- يحرض انخفاض السكر الحاد إفراز ACTH النخامي وبشكل تالي الكورتيزون.

الطريقة:

- يحقن 0.1 u أنسولين لكل kg من الوزن المثالي بالطريق الوريدي الساعة الثامنة صباحاً على الريق .
- تسحب عينات بلازمية في الأوقات 0، 60، 90، 120، 150، 180 دقيقة لمعايرة الكورتيزول.

الشرح:

- عادة يتضاعف تركيز الكورتيزول عند حدوث انخفاض واضح في السكر يقل عن 0.3 g/l.
- يسمح تحديد قيم ACTH في نفس الوقت بالتمييز بين الإصابة الكظرية البدئية والثانوية.

التداخلات:

- تمنع مثبطات السيروتونين تحرر ACTH الذي يحرضه نقص السكر.

اختبار التحريض بالغلوكاغون:

الطريقة:

- يحقن 2 mg غلوكاغون بالطريق العضلي في الأوقات 0-8 من الاختبار.
- تسحب عينات بلازمية في الأزمنة 15-، 90، 120، 150،180 دقيقة من أجل معايرة الكورتيزول (والـ ACTH).

التفسير:

- تلاحظ عادة زيادة الكورتيزول وACTH بنسبة 50 % اعتباراً من الدقيقة 120.
- يشير عدم حدوث استجابة لهذا الاختبار إلى إصابة نخامية.
- يلاحظ غياب الاستجابة عند حوالي 5 % من الأشخاص الطبيعيين.

اختبار الليزين ـ الفازوبرسين (LVP):

المبدأ:

- يمكن استخدام الليزين-الفازوبرسين لتحريض الجزء النخامي الموجه لقشر الكظر.

الطريقة:

- يحقن 10 u من الليزين-الفازوبرسين عضلياً.
- تجرى معايرة الكورتيزول و ACTH في الأوقات 15-، 0، 30، 60 ، 120 دقيقة.

الشرح:

- يجب أن تتضاعف قيم الكورتيزول و ACTH في هذا الاختبار في الحالة الطبيعية.
- يستخدم هذا الاختبار بشكل ضعيف نسبياً بسبب خطر ارتفاع ضغط الدم.

مضادات الاستطباب:

- القصور الإكليلي.
- الزرق.
- HTA فرط التوتر الشرياني.

اختبار corticolibérine (CRH) هام جداً:

المبدأ:

- يحرض CRH المتوفر منذ فترة ضئيلة اصطناع وتحرر ACTH من النخامى بتأثير مباشر.

الطريقة:

- تحدد قيم ACTH و الكورتيزول قبل الحقن وبعد 10 , 30 , 60 , 90 , 120 دقيقة من الحقن الوريدي لـ (1µ g/kg) CRH .
- إن استجابة ACTH سريعة جداً و أعظمية في الدقيقة 30.
- أما استجابة الكورتيزول فهي أعظمية ما بين الدقيقة 30 و 60 (تزيد على الأقل 100% من القيم القاعدية).

التفسير:

- لا تحدث استجابة ACTH في قصور قشر الكظر ذو المنشأ المركزي Isuffisance Surrelienne Centrel.
- بينما تكون استجابة ACTH انفجارية (شديدة جداً) في الإصابة المحيطية و يرتفع الكورتيزول قليلاً أو لا يرتفع أبداً.
- يسمح هذا الاختبار بالاقتراب أكثر من معرفة سبب فرط الكورتيزول Hypercortisimes .
- استجابة ACTH طبيعية أو مرتفعة في تناذر Cushing ذو المنشأ النخامي.
- لا تحدث استجابة (بسبب التلقيم الراجع السلبي) في تناذر كوشينغ الناتج عن إصابة قشر الكظر أو المنتبذ ectopique.

اختبارات التثبيط :

اختبارالتثبيط بالديكساميتازون:

الاختبار القصير:

المبدأ:

- يقوم المبدأ على أساس أن القشرانيات السكرية تشارك في التثبيط الراجع السلبي لإفراز ACTH وCRF.
- لا يؤثر (الديكساميتازون)، الذي يملك نفس الخواص للقشرانيات السكرية على معايرة الكورتيزول البلازمي أو البولي.

الطريقة:

- إعطاء 1 mg ديكساميتازون عن طريق الفم منتصف الليل.
- يعاير الكورتيزول البلازمي ليلة الإعطاء واليوم التالي له الساعة 7 صباحاً على الريق.

الشرح:

- بعد إعطاء الديكساميتازون: يجب أن ينخفض الكورتيزول البلازمي إلى 5 µg/100 ml .
- تبرر الأرقام التي تتراوح بين 5-10 µ g/100 ml إجراء الاختبار الطويل.
- يمكن أن تحدث نتائج إيجابية كاذبة في حالات متعددة: حالة الشدة النفسية، الاكتئاب داخلي المنشأ، سوء التغذية، السكري المعتمد على الأنسولين، الحمل، تناول مضادات الاختلاج، الأستروجينات، الكحولية المزمنة.
- يشير عدم حدوث التثبيط في الاختبار القصير إلى فرط إفراز عضوي للكورتيزول ولكن يجب تأكيده بالاختبار الطويل.

الاختبار الطويل:

المبدأ:

له نفس مبدأ الاختبار القصير.

الطريقة:

- يجرى هذا الاختبار بعد الوجبة ويتجنب الانفعال كامل فترة الاختبار، وبدون معالجة.
- يقوم الاختبار على دراسة الإطراح البولي أو الكورتيزول الحر في البول والقيم البلازمية للكورتيزول الساعة 8 صباحاً قبل وأثناء وبعد إعطاء 3mg/ اليوم ديكساميتازون (0.5 mg كل 4 ساعات خلال 4 أيام).

شرح:

- يلاحظ عادة انخفاض الكورتيزول البولي بدءً من اليوم الثاني للاختبار.
- يسمح عدم حدوث التثبيط في هذا الاختبار تأكيد وجود تناذر Cushing.
- يوجد احتمال لحدوث نتائج سلبية كاذبة لدى بعض المرضى المصابين بتناذر Cushing (قابل للتثبيط).

اختبار التثبيط المضاعف أو اختبار Liddle fort:

مبدأ:

- لدى بعض المرضى المصابين بتناذر Cushing المعتمد على النخامى، يستمر التحكم الراجع السلبي بالقشرانيات السكرية على الرغم من كونه منخفضاً.
- يغيب هذا النظام عندما يرتبط تناذر كوشينغ مع ورم في قشر الكظر باستثناء حالات نادرة.
- يسمح هذا الاختبار نظرياً تمييز تناذر كوشينغ المعتمد على النخامى من تناذرات كوشينغ المرتبطة بأورام قشر الكظر أو إفراز شبيه الورمي paranéoplasiquc.

الطريقة:

- يدرس الكورتيزول البلازمي و الكورتيزول الحر لبول 24 ساعة قبل وأثناء وبعد إعطاء 8 mg من الديكساميتازون لمدة يومين (2 mg كل 6 ساعات).

الشرح:

- إن الكورتيزول البلازمي غير قابل للقياس عادة.
- كما أن قيم 17- hydroxystéroïdes و 17- cétostéroïdes و الكورتيزول البولي أقل على التوالي من 5 mg/j و 3.5 mg/j و 30 µg لكل غرام كرياتينين لدى الأشخاص الغير مصابين بتناذر Cushing.
- أما لدى المصابين بتناذر Cushing المعتمد على النخامى يمكن ملاحظة تثبيط بنسبة 50% ، كما أنه يمكن لبعض المرضى الذين شخصت لديهم الإصابة بتناذر Cushing- تثبيطاً كافياً أثناء الاختبار.

الخلاصة:

في حال الشك بفرط الكورتيزولية:

- إن علامات التشخيص هي ارتفاع الكورتيزول الحر واختفاء إيقاع الكورتيزول اليومي (قد يحدث ذلك مع قيم طبيعية أحياناً للكورتيزول البلازمي الساعة 8 صباحاً).
- سلبية اختبار التثبيط القصير بالديكساميتازون.
- ليس لقيمة ACTH أي أهمية فهي تشير سواء كانت طبيعية أو منخفضة إلى الإصابة المحيطة.
- في حالة شذوذ هذه الاختبارات، من المناسب تأكيد التشخيص بعدم حدوث استجابة للاختبار التثبيط الطويل (3 mg ديكساميتازون /24 ساعة) ومحاولة تحديد مستوى الإصابة.
- يستبدل اختبار الميتوبريون و Liddle fort بشكل واسع بالفحوص الشعاعية: التصوير الومضاني لقشر الكظر بالكولسترول الميوَّد، وأيضاً التصوير الطبقي المحوري الحلزوني الذي يوضح الحالة أيضاً، وكذلك يمكن إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي.
- قد يكون تحديد مستوى توضع الإصابة صعباً.
- من الممكن في حالات الشك بداء كوشينغ دون وجود ورم غدي واضح في M.R.I النخامي، يمكن إجراء سحب وريدي للعينة من داخل الجيب الصخري السفلي من أجل معايرة ACTH.
- في حالة الورم الغدي الصغير جداً تكون نسبة ACTH الصخري\ACTH المحيطي أكبر من 2.
- يمكن تحسين حساسية هذا الاختبار باختبار CRH، للبحث عن تدرج يمين\يسار للخط البياني أكثر وضوحاً والذي يستطيع أن يزودنا بمعلومات مباشرة عن توضع الإصابة.

لصورة 3 : استراتيجية التشخيص في حالة الشك بفرط الكورتيزولية :

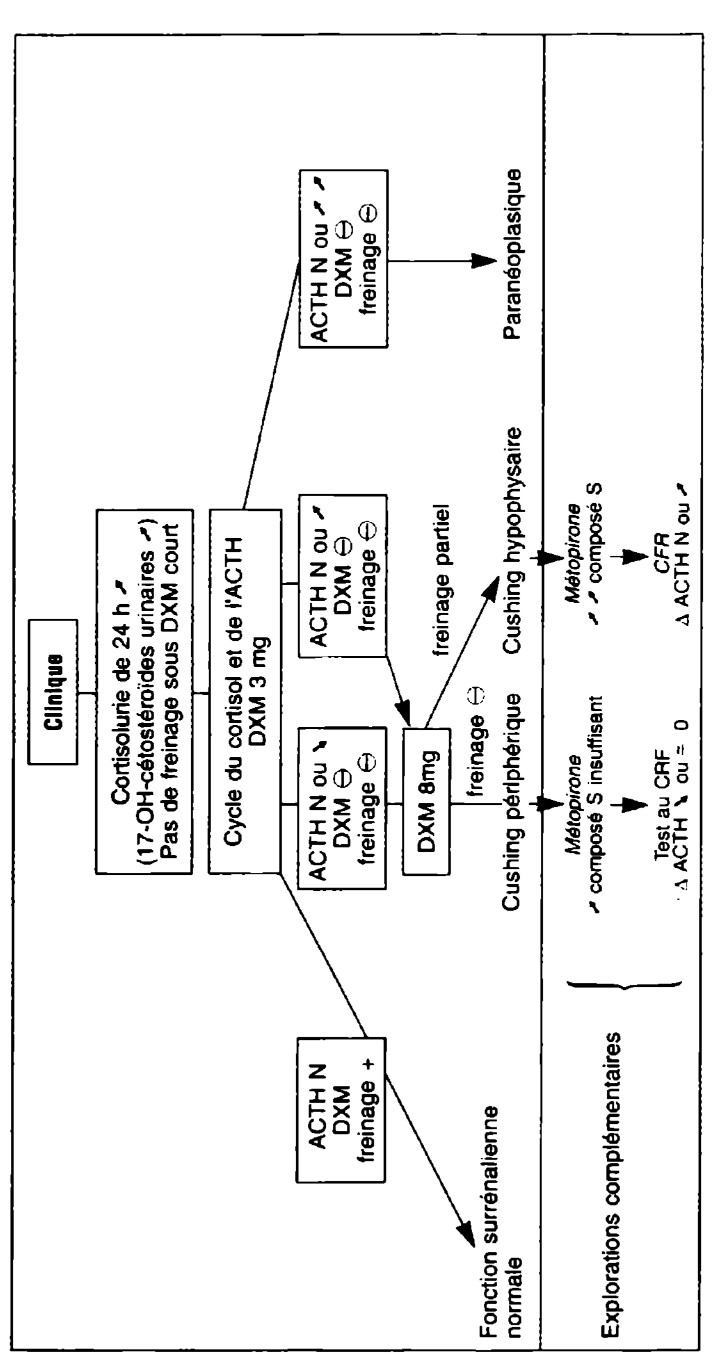


Fig. 3. – Synthèse : stratégie en cas de suspicion d'hypercortisolisme.

في حال الشك بنقص الكورتيزولية:

- تسمح دراسة الكورتيزول البولي الحر ودورات الكورتيزول و ACTH في أغلب الحالات بتأكيد تشخيص واضح سريرياً.
- توجد حالات تتطلب إجراء فحوص ديناميكية لتأكيد قصور قشر الكظر ناقص الأعراض مهما كان مستواه.
- يسمح اختبار الميتوبريون بتشخيص قصور قشر الكظر ناقص الأعراض .
- يقوم التشخيص السببي لقصور قشر الكظر البدئي على القيم المرتفعة لـ ACTH في حال قصور الكظر البدئي، والقيم الطبيعية أو المنخفضة في الإصابة النخامية، وأحياناً على اختبارات التحريض (اختبار التحريض بالميتوبريون أو اختبار التحريض بـ CRF).

الصورة رقم 4 : الاستراتيجية التشخيصية في حالة القصور الكظري :

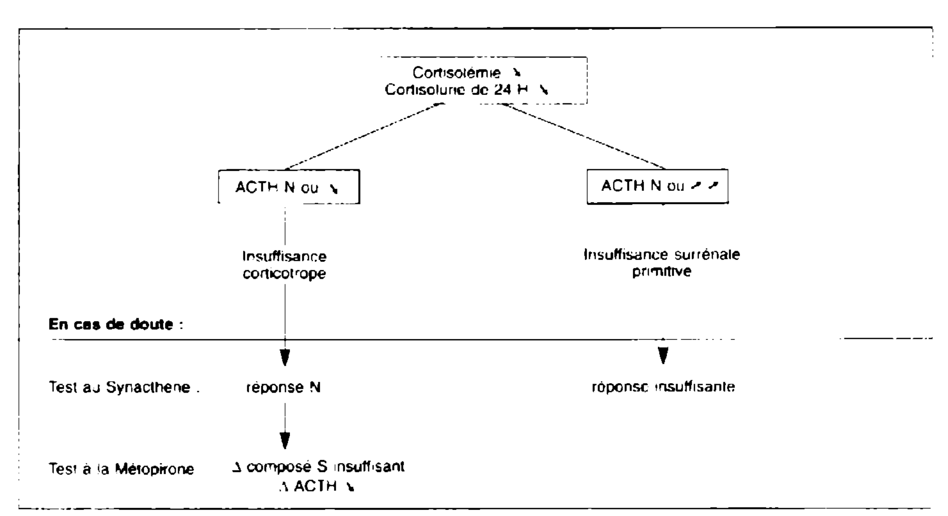


Fig. 4. – Synthèse : stratégie en cas d'insuffisance surrénale.

الألدوستيرون والمشتقات القشرية المعدنية

- نتوجه إليها عند وجود الاضطرابات الشاردية (بشكل رئيسي الاستقلاب البوتاسي)، و يبنى التشخيص على المعايرات الهرمونية السكونية والديناميكية.

المعايرات الهرمونية في مستوى الدم:

- يجرى الاستقصاء في وضع الراحة في حالة صيام مع النظام الطبيعي للطعام ويمتنع عن تناول المدرّات ومضادات الالتهاب أو المسهلات.
- كما يأخذ الاستقصاء في الحسبان الأمراض المرافقة (تشمع الكبد، قصور قلبي، قصور كلوي أو نقص الحجم الهام).
- توقف المدرات قبل 4 أسابيع من الفحص و السبيرونولاكتون قبل 8 أسابيع والمثبطات الودية قبل أسبوع.

البوتاسيوم:

- تسحب العينة دون garrot (دون استخدام المطاط).
- يزداد تركيز بوتاسيوم الدم في الحماض وأثناء انحلال الدم والتمارين العضلية.
- يخفض الغلوكوز تركيز البوتاسيوم الدم.

الألدوستيرون:

- معايرة RIA.
- حساس جداً لتغيرات الوارد الصودي (يعتبر النظام الغذائي الذي يحتوي أكثر من 100 mEq من الصوديم كل يوم خلال أكثر من 4 أيام مفرطاً) وكذلك لتغيرات الوارد المائي.
- تجرى معايرة الألدوستيرون البلازمي في وضعية التمدد، ثم بعد 4-3 ساعات من الوقوف الانتصابي مما يحرّض فيزيولوجياً إفراز الألدوستيرون.

القيم الطبيعية:

في وضعية التمدد: 10-125 pg/ml.

في وضعية الوقوف: 70-300 pg/ml.

- تحدد الدورة اليومية بتكرار أخذ العينات في أغلب الحالات الساعة 8 و الساعة 12 في وضعية التمدد.

أخذ العينة: - 5 ml دم في أنبوب مضاف إليه الهيبارين.

Désoxycorticostérone:

- لا يجرى بشكل روتيني.
- اختبار مهم كما هو الحال بالنسبة لمعايرة 18 OH-DOC في حالة فرط

الكورتيزونات المعدنية الناتج عن تثبيط أنزيمي.

فعالية الرينين البلازمي:

- تُقيّم فعالية الرينين البلازمي بمعايرة RIA بطريقة غير مباشرة (فعالية رينين البلازما) أو بطريقة مباشرة (الرينين الفعال).
- يجب أخذ نفس احتياطات المتبعة عند معايرة الألدوستيرون.
- تدل القيم الناتجة على التلقيم الراجع السلبي للألدوستيرون.

القيم الطبيعية

في وضعية التمدد: غير المباشر (ARP): $0.1\text{-}0.8\ ng/m/^{-1}.h^{-1}$

الرينين الفعال: 5.2-28 ng/ml.

في وضعية الوقوف: غير المباشر (ARP): $0.7\text{-}4\ ng/m/^{-1}.h^{-1}$

الرينين الفعال: 6.3-47 ng/ml.

أخذ العينة:

- 5 ml دم على أنبوب EDTA موضوع على الثلج.
- يجرى التبييذ الفائق ثم التجميد بالدرجة -20° م أو في أنبوب مضاف إليه الهيبارين بالنسبة للرينين الفعال.

المعايرات البولية:

- يُقيم إطراح الصوديوم و البوتاسيوم البولي حسب الإصابة الكلوية.
- تشير نسبة Na/k المنخفضة (أقل من 1) إلى فرط الألدوستيرون.

الألدوستيرون البولي:

- معايرة RIA.

القيم الطبيعية: 5-20 µ g/24 h.

أخذ العينة: بول مأخوذ على Merceptil.

مشتقات الألدوستيرون ثلاثية الهيدروجين:

- تطرح بنسبة أكبر 4-5 أضعاف من إطراح الألدوستيرون وبالتالي فمعايرتها أكثر سهولة.

القيم الطبيعية: 20-26 µ g/24 h.

أخذ العينة: بول مأخوذ على Merceptil.

التداخلات الدوائية وتأثير العوامل الغير كظرية:

تغيرات الحجم أو الحلولية

- (المدرات، الملينات، خسارة الصوديوم، القلونة، حبس الماء، قلة الألبومينات).

لحمل:

- تزيد قيم ARP (فعالية الرنين البلازمي) و الألدوستيرون بشكل مباشر عن طريق تعديل الحجم البلازمي الكلي، وبشكل مباشر عن طريق اضطراب بروتينات الناقلة.

حالات مرضية :

- في حال نقص بوتاسيوم الدم وارتفاع البوتاسيوم البولي المترافق أو غير المترافق مع فرط ضغط الدم، يمكن تأكيد حصول فرط الألدوستيرون وتحديد فيما إذا كان بدئياً أو ثانوياً.
- تكفي المعايرات البلازمية والبولية في أغلب الحالات لتأكيد فرط الألدوستيرون وكذلك قيم فعالية الرينين التي تسمح بتحديد صفته الثانوية لفرط الألدوستيرون (ارتفاع القيم) أو البدئية (انخفاض غير قابل للتحريض الفيزيولوجي المتمثل بالوقوف الانتصابي).

الاستقصاءات الديناميكية:

- نادراً ما يكون ضرورياً الاستعانة بالاستقصاءات الديناميكية، وهي تتعلق، كما هو الحال في دراسة وظيفة قشر الكظر، باختبارات تحريض وتثبيط.

اختبارات التحريض:

- تقوم اختبارات الألدوستيرون على تحريض جهاز الرينين-انجيوتنسين-ألدوسترون التالي لانخفاض الحجم الفعال أو استنفاذ الصوديوم.

اختبار وضعية الوقوف الانتصابي:

- إن اختبار وضعية الوقوف الإنتصابي هو الاختبار الأسهل.
- يعاير الألدوستيرون وARP (الرنين الفعال البلازمي) على الريق في وضعية التمدد بعد 3 أو 4 ساعات من الوقوف الإنتصابي الفعال.
- يمكن إجراء الأخذ الأول للعينة بعد ساعة من الاستلقاء الصارم (الرينين الفعال: 10-25 pg/ml.) والأخذ الثاني بعد ساعة من المشي (الرينين الفعال: 15-45 pg/ml.).

اختبار التحريض بالفورسميد:

المبدأ:

- يحرض إعطاء الفورسميد عن طريق الفم استنفاذ الصوديوم.

الطريقة:

- يجرى الاختبار بوجود نظام غذائي طبيعي قبل أكثر من 10 أيام من إجراء الاختبار.
- إيقاف العلاج بخافضات الضغط قبل أكثر من 3 أسابيع.
- وضعية التمدد خلال فترة الاختبار.
- تعطى جرعة 80 mg فورسميد الساعة 8 صباحاً بطريق الفم.
- يعاير الألدوستيرون وARP قبل الاختبار و بعد 3 ساعات.

التفسير :

- في الحالة الطبيعية نلاحظ ارتفاع ARP ابتداءاً من الساعة الخامسة من الاختبار.
- يلاحظ ارتفاع الألدوستيرون في حالات فرط الألدوستيرون البدئي ، و بشكل معاكس يبقىARP منخفضاً مع انقلاب نسبة الألدوستيرون\ARP.

ختبار ACTH القصير:

- تحدث زيادة أعظمية للألدوستيرون في الدقيقة 30.
- يطبق نظام تغذية صارم خالي من الصوديم لمدة 5 أيام.

ختبارات التثبيط:

ختبار الحمل الصودي:

نمبدأ:

- يحرض الحمل الصودي حالة من زيادة الحجم التي تثبط إفراز الألدوستيرون بتواسط جهاز الرينين أنجيوتنسين.

نطريقة:

- يمكن للشخص أن يمتص 1 g زائد من الملح مع نظام غذائي معتدل الصوديوم خلال 4 أيام يعاير فيها k و الألدوستيرون وARP قبل وأثناء وبعد الاختبار.

نتفسير:

- لدى الشخص العادي أو المصاب بفرط التوتر الشرياني وليس لديه فرط الدوستيرون ، يحرض هذا النظام الغذائي انخفاض قيمة الألدوستيرون البلازمي دون تعديل تركيز البوتاسيوم البلازمي والبولي.
- أما لدى الأشخاص المصابين بفرط الألدوستيرون، فيحدث لديهم انخفاض بوتاسيوم الدم إلى 3.5 mEq/l وارتفاع بوتاسيوم البول دون أن يطرأ تعديل على الألدوستيرون البلازمي الذي يبقى طبيعياً أو زائداً.
- يسمح هذا الاختبار لدى بعض الأشخاص بتفريق فرط التنسج القابل للتثبيط بشكل معتدل عن الأورام الغدية.
- ليس لهذا الاختبار، كما هو الحال بالنسبة لاختبار التثبيط بـ désoxycorticostérone، أي أهمية إلا عندما يستمر الشك بخصوص تفسير قيم الألدوستيرون مقارنة مع فعالية الرينين.

اختبار التثبيط بـ désoxycorticostérone:

المبدأ :

- يحرض إعطاء القشرانيات المعدنية الفيزيولوجية انخفاض إفراز الألدوستيرون بشكل طبيعي.

الطريقة:

- حقن 2x10 mg/j من أسيتات الديزوكسي كورتيكوستيرون أو 400 µ g من g-alpha-fludrocortisone.

- تعاير قيم الألدوستيرون البلازمي و k قبل وأثناء وبعد الاختبار لمدة 3-5 أيام).

التفسير:

- لدى الشخص الطبيعي أو المصاب بفرط الألدوستيرون الثانوي، يتوقف إفراز الألدوستيرون، بينما لا يحدث ذلك في الألدوستيرونية البدئية ولكن بعض حالات فرط تنسج قشر الكظر قابلة للتثبيط.

اختبار التثبيط بالسبيرونولاكتون:

المبدأ:

- تستخدم خصائص السبيرونولاكتون الخافضة للضغط والتأثير النوعي التنافسي المضاد للألدوستيرون في هذا الاختبار.
- مفيد علاجياً و إنذارياً (حيث تسمح لدى البعض بتوقع التأثيرات طويلة الأمد على ارتفاع الضغط).

الطريقة:

- يؤدي امتصاص 400 mg/j من السبيرونولاكتون لفترة 3 أسابيع إلى انخفاض هام في الضغط الشرياني TA في 90 % من حالات فرط الألدوستيرون البدئي ولكن ليس لدى المصابين بارتفاع التوتر مع فرط الدوستيرون ثانوي.
- يترافق انخفاض التوتر خسارة وزن 2-4 kg خلال الأيام السبعة الأولى.

اختبار التثبيط بالكابتوبريل:

المبدأ:

- تثبيط أنزيم تحول الأنجيوتنسين I إلى الأنجيوتنسين II يؤدي لانخفاض ملحوظ في الألدوستيرون مع انخفاض التوتر الشرياني.

الطريقة:

- تجرى صباحاً على الريق ويكون الشخص ممدداً.
- يعطى 25 mg كابتوبريل الساعة 9 صباحاً بعد ساعة من الوجبة، يراقب التوتر كل 15 دقيقة.
- يعاير ARP (فعالية الرنين البلازمي) و الألدوستيرون الساعة 9 و12.

التفسير:

- يشير عدم حدوث تغيير هام في الضغط الشرياني وARP و الألدوستيرون إلى فرط الألدوستيرون البدئي.كما يمكن ملاحظة انخفاض تركيز الألدوستيرون في فرط الألدوستيرون البدئي اللاورمي.

الخلاصة:

فرط الألدوستيرون:

- يشير ترافق انخفاض بوتاسيوم الدم و فرط التوتر الشرياني HTA إلى تشخيص فرط الألدوستيرون.
- غالباً يوضع التشخيص على أساس ارتفاع الألدوستيرون في وضعية التمدد (نذكر بأهمية شروط مصداقية الفحص: إيقاف المعالجة، عدم وجود أمراض متداخلة مع الوظيفة المعدنية لقشر الكظر، النظام الغذائي معتدل الصوديوم، الوضعية المحددة بدقة).
- من السهولة تأكيد بدئية فرط إفراز الألدوستيرون عند فعالية منخفضة للرينين غير قابلة للتحريض بوضعية الوقوف.
- بعد وضع تشخيص فرط القشرانيات المعدنية، يبقى تحديد طبيعة إصابة قشر الكظر.
- بسبب الافتقار للنوعية فإن للاختبارات الديناميكية القليل من الفائدة، وبالتالي فإننا بحاجة إلى فحوص متممة في أغلب الأحيان: الإيكوغرافي البطني، التصوير الطبقي المحوري البطني أو التصوير الومضاني بالكولسترول الموسوم.
- مع ذلك يمكن أن يكون تمييز الورم الغدي الكظري عن فرط تنسج قشر الكظر ثنائي الجانب صعباً.
- تشير قيم الألدوستيرون و18-هيدروكسي كورتيكوستيرون التي تقل بعد 3 ساعات من الوقوف الإنتصابي عن حالتها بعد 8 ساعات من وضعية التمدد إلى ورم غدي، بينما تلاحظ القيم المرتفعة بشكل أكبر في فرط تنسج قشر الكظر المجهول السبب.

نقص الألدوستيرون:

- نادراً ما يكون مفرداً، حيث يترافق غالباً مع قصور قشر الكظر.
- يتجلى نقص الألدوستيرون البدني بانخفاض ألدوستيرون الدم والبول وزيادة فعالية الرينين.
- إن السبب المسيطر هو نقص أنزيمي أو قصور الألدوستيرون الوظيفي بعد استئصال الكظر أو أثناء المعالجة بالهيبارين أو لدى السكريين.
- وصفت حالات من انخفاض الرينين مع انخفاض الألدوستيرون لدى المرضى السكريين وفي بعض الأمراض الخطيرة اللاغدية.
- تتداخل العديد من المواد مع وظيفة القشرانيات المعدنية:
    1. تثبط حاصرات بيتا إفراز الرينين.

2. يثبط الكابتوبريل أنزيم التحول للانجيوتنسين.
3. يثبط saralasine الانجيوتنسين II.
4. يثبط الميتوبيرون و17-هيدروكسي البروجسترون و الديزوكسي كورتيكوستيرون (DOC) والهيبارين وTrilostane اصطناع الألدوستيرون.

فرط الرينين المترافق مع فرط الألدوستيرون: تناذر Bartter

- يتميز سريرياً بانخفاض بوتاسيوم الدم دون ارتفاع التوتر مع زيادة بوتاسيوم البول.
- يشار إلى تناذر Bartter في حال ترافق ارتفاع الألدوستيرون و الرينين البلازميين.

اختبار التثبيط بالأندوميتاسين:

المبدأ:

- يثبط الاندوميتاسين البروستاغلادينات المؤثرة في جينات فرط افراز ARP (الرنين الفعال البلامي).

الطريقة :

- تناول 150 ملغ من الاندوميتاسين / اليوم.
- مراقبة بوتاسيوم الدم و البول خلال 24 ساعة .

التفسير :

- انخفاض قيمة بوتاسيوم البول خلال ثلاثة الأيام بينما يبقى بوتاسيوم الدم طبيعياً.

- اختبار المقاومة للانجيوتنسين :

المبدأ :

- تسبب الزيادة الكبيرة للأنجيوتنسين، لدى الأشخاص المصابين بتناذر Bratter مقاومة لحقن هذه المادة.
- تدرس استجابة ارتفاع التوتر الدموي الناتج عن الأنجيوتنسين II (Hypertensine Ciba) بجرعات متزايدة.
- يلاحظ عادة زيادة هامة في TA بعد حقن $10\ ng.kg^{-1}.min^{-1}$

الطريقة:

- حقن 5، 10، 20، 35، 50، 75، 100 نانو غرام.كغ$^{-1}$.دقيقة$^{-1}$ كل 10 دقائق.
- يراقب الضغط الشرياني كل 10 دقائق. تعتبر الزيادة بمقدار 20 mmHg زيادة هامة ونوعية .

- توجد حالات كاذبة من تناذر Bratter وهي الناتجة عن تناول الملينات أو المدرات أو بالإقياءات التي تؤدي لانخفاض بوتاسيوم الدم وزيادة فعالية الرينين البلازمي و الألدوستيرون وزيادة القلونة حيث تحدث حالة من المقاومة للانجيوتنسين.
- يحدث في تناذر Bratter مشاكل في طرح الكلور، يمكن أن يكون تحديدها هاما.

دراسة الحمل القاصي للكلور:

- يحدد بنسبة تصفية الكلور\تصفية الإينولين وهو من رتبة 1.5 لدى الشخص الطبيعي ويزيد عن 5 في تناذر Bratter.

تحديد تصفية الإنيولين:

- يعطى 250 ml ماء في الزمن 0 ثم 120 ml بعد 10 دقائق ويسرب الإنيولين 50 ng/kg في الزمن 0 و السيروم السكري 5% 15 ml/min أثناء فترة الاستقصاء.
- تحدد 5 تصفيات لفترات مدتها 20 دقيقة وذلك حالما يصل الصبيب البولي إلى قيمة تزيد عن 10 ml/min.
- يعاير: الإينولين، الكرياتنين، الحلولية، الشوارد في الدم و البول.

دراسة إعادة الامتصاص الجزئي في الانبوب القاصي للكلور:

- يحدد بنسبة: تصفية الماء الحر $H2O$ على تصفية الماء + تصفية الكلور.
- عندما تكون هذه النسبة من رتبة 1 تعتبر منخفضة جداً في تناذر Bratter.

$$cl.H2O = Q(1 - \frac{UOsmurinaire}{POsmplasmatique})$$

Q: الصبيب بـ مل/دقيقة.

الاستقصاءات الوظيفية للب الكظر عند البالغ

الإصابة:

- يسيطر ورم القواتم على إصابات لب الكظر، وهو المسؤول عن فرط إفراز أحد الكاتيكول أمينات أو العديد منها.
- ورم القوائم سريرياً هو ارتفاع توتر الدم الدائم أو النوبي المترافق مع التعرق والخفقان واضطرابات النظم.
- يقوم التشخيص بالأساس على المعايرة البولية للكاتيكول أمينات ومشتقاتها الميتوكسيلية.
- تكمن صعوبة التشخيص في تموج الإفراز الورمي مما يبرر إجراء المعايرات المتكررة.
- ليس للاستقصاءات الديناميكية الخطيرة في هذه الحالة غالباً أي أهمية عملياً.

استقصاء ورم القوائم:

المعايرات الهرمونية:

- تقوم تقنيات المعايرة على طرائق قياس الفلورة، أو الطرائق الأنزيمية أو الضوئية أو الأنزيمية المناعية الشعاعية أو الكروماتوغرافيا السائلة ذات الأداء العالي وهي التقنية الأحدث التي تعطي نتائج أكثر نوعية وحساسية.
- يجب إجراء هذه المعايرات لدى المرضى في معزل عن النشاطات الانفعالية النفسية ودون تناول معالجات تتداخل مع استقلاب الكاتيكول أمينات.

في مستوى الدم:

- إن المعايرات الدقيقة للكاتيكول أمينات ما زالت حكراً على المخابر المتخصصة.
- يتطلب إجراء هذه المعايرات بعض الانتباه: المريض ممدد منذ أكثر من نصف ساعة ولم يأكل منذ أكثر من 10 ساعات يجب ترسيب الدم المسحوب بوجود مضادات الأكسدة مباشرةً وتجميده في الدرجة -20 C°.

التفسير:

- على الرغم من عدم الانتظام الشديد في إفراز الكاتيكول أمينات فإن تراكيزها البلازمية مميزة جداً لأن القيم الطبيعية لا تلاحظ إلا في 5 % من حالات ورم القواتم.
- بسبب صعوبة إجراء المعايرة فإن الاهتمام الأساسي في حال سلبية الفحوص الأخرى هو إجراؤها في لحظة النوبة. حيث تتراوح قيمتها الطبيعية بين 100-500 ng/l.

التداخلات:

- يوضح الجدول 1 جميع المواد المتداخلة مع استقلاب الكاتيكول أمينات والمواد التي لها بنية مشتركة معها (Isuprel, Lévodopa, aldomet).

جدول: 1: المواد التي تتدخل مع اصطناع واستقلاب أو معايرة الكاتيكول أمينات:
Isuprl
Adrénaline أو noradrénaline
Tétracyclines, quinine, dopa, alpha et methyldopa
حاصرات بيتا
Amphétamine

المعايرات البولية:

- يؤخذ بول 24 ساعة على 15 mgمن 6 HCl نظامي.

الكاتيكول أمينات الحرة:

- تطرح نسبة 5 % من الكاتيكول أمينات في البول دون أن يطرأ عليها أي تغيير حيث يتطلب إجراء المعايرة الدقيقة شروط صارمة للحصول على العينة.

القيم الطبيعية:

- النور أدرينالين 25-100 µ g – الأدرينالين 20-30 µ g.
- إن معايرة الكاتيكول أمينات الحرة قليلة الحساسية وهي ذات قيمة طبيعية في ثلث حالات ورم القوائم.

المشتقات الميتوكسيلية:

- الاختبار الأفضل حالياً لكشف ورم القوائم.
- توجد تقينات متعددة للمعايرة وهي ذات قيم غير متساوية.
- إن فصل النورميتادرينالين والميتادرينالين بالكروماتوغرفيا ثنائية الأبعاد على الورق هي الطريقة الأكثر نوعية وتسمح إضافة لذلك بتحديد طبيعة الإفراز الورمي، إن الحدود الطبيعية المقبولة هي بحدود 600 µg/24 h. بالنسبة لمجموع المشتقات الميتوكسيلية.
- يتأكد التشخيص في القيم التي تزيد عن 1 mg/24 h.

VMA:

- تقنية معايرة بالكروماتوغرافيا(التلوين الضوئي).
- القيم الطبيعية 4.5±1.5 mg/24 h .

الشرح:

- أقل نوعية وحساسية من المشتقات الميتوكسيلية.
- تتعرض هذه المعايرات بشكل أساسي لمشاكل التداخلات الدوائية و الغذائية.

الدوبامين:

- لا يفيد إجراؤه للوهلة الأولى حيث يعاير في حال سلبية المعايرات الأخرى.
- تفرز بعض الأورام هذه الطليعة (الدوبامين) بشكل مفضّل.
- القيمة الطبيعية 230 ±28µg 24h

اختبار التحريض:

- لا يخلو هذا الاختبار من الخطر حيث يمكن أن يؤدي إلى نوبات خطيرة من ارتفاع الضغط.
- ليس لهذه الاختبارات فائدة عملية وهو يقوم على تحرير الكاتيكول أمينات وبالتالي حدوث نوبة ارتفاع ضغط .
- يجب تجهيز طريق سريع لإعطاء حاصرات ألفا القابلة للحقن في حالة الخطر.

اختبار الغلوكاغون:

المبدأ:

- يحرض الغلوكاغون تحرر النور أدرينالين مع حدوث ارتفاع الضغط.

التقنية:

- حقن وريدي لـ 1 mg غلوكاغون ثم مراقبة الضغط كل دقيقة أثناء الدقائق الخمس الأولى.
- ثم كل 5 دقائق لمدة نصف ساعة، ثم كل نصف ساعة لمدة 3 ساعات. تعتبر الزيادة بمقدار 20 mmHg نوعية للاختبار .

اختبار Suipiride:

- يحقن 100 mg بالطريق العضلي، يراقب الضغط بشكل مماثل للغلوكاغون.

اختبار البروبرانولول:

- يحقن 1 mg/kg وريدياً، يراقب التوتر، تعتبر الزيادة بمقدار 20 mmHg نوعية.

الاختبارات الأخرى المقترحة:

اختبار الهيستامين: - الذي لا يستعمل حالياً.

اختبار التيرامين: - يحقن 1 mg تيرامين بالطريق الوريدي.

ختبار النالوكسون : 10 mg كجرعة وحيدة وريدياً.

اختبار الكلونيدين : (0.3 mg) .

- يمكن بالإضافة إلى مراقبة التوتر في هذه الفحوص سحب عينات دموية بشكل متكرر لمعايرة الكاتيكول أمينات البلازمية التي تزيد بالتوازي مع ارتفاع التوتر الدموي.

اختبار التثبيط (الإزالة):

- يجرى باختبار phentolamin الذي لا يستعمل حالياً.

الخلاصة:

- يقوم تشخيص ورم القوائم عملياً على معايرة البول بشكل متكرر لثلاثة أيام و يفضل لحظة النوبة إذا كان ذلك ممكناً.
- إن أفضل اختبار يمكن إجراؤه بأمان، هو اختبار الميتانفرين وتثبيط الأدرينالين والنور أدرينالين وحالياً VMA (وحتى الدوبامين).
- ليس لاختبارات التحريض إلا القليل من الأهمية عملياً وهي لا تكون إيجابية في حال عدم حدوث ارتفاع الإطراح البولي لمستقلبات الكاتيكول أمينات.
- يجب أن تترك معايرة الكاتيكول أمينات المكلفة إلى التشخيص الطوبوغرافي لورم القوائم وذلك في الحالات النادرة التي لا يمكن فيها التشخيص بالطرق المألوفة: الإيكو ، التصوير الطبقي المحوري البطني، التصوير الومضاني للب الكظر بـ methyl-131-Iodobenzyleuanidine.
- إن التصوير الوريدي هو إجراء خطير ولا ينصح باستعماله حالياً.
- في المستقبل، قد يعدل تمييز الكاتيكول أمينات الحرة عن المرتبطة في مستوى البلازما وتحديد الأدرينالين والنور أدرينالين داخل الصفيحات الاستراتيجية الحديثة في المعايرة.

استقصاءات الكظر لدى الأطفال

القشرانيات السكرية Glucocorticoides:

- من الصعب دراسة وظيفة الكظر لدى المواليد الجدد بسبب عدم النضج الأنزيمي.
- تصل تراكيز الكورتيزول البلازمية وقيم إفراز الكورتيزول عند المولود مستواها عند البالغ خلال أسبوع تقريباً.
- تقوم فحوص دراسة وظيفة الكظر كما هو الحال لدى البالغ. بشكل أساسي على دراسة كورتيزول البول و دروة الكورتيزول و ACTH.

اختبارات التحريض: والتثبيط:

- هي نفس تلك المستعملة لدى البالغ.

الجرعات المستعملة:

اختبار الديكساميتازون القصير: يعطى DXM 1 mg في الساعة 24.

الاختبار الديكساميتازون الطويل: يعطى DXM/m^2 2 mg يومياً على أربع جرعات لمدة 5 أيام.

Liddle القوي: يعطى DXM/m^2 5 mg يومياً على أربع جرعات لمدة يومين.

اختبار التحريض بـ Synacthéne: يعطى $0.25\ mg/m^2$ عضلياً أو وريدياً.

اختبار Métopirone القصير: يعطى 30 mg لكل كغ من الوزن المثالي.

الاختبار الطويل: يعطى $3\ g/m^2$ على 6 جرعات لمدة 24 ساعة.

حالات خاصة:

- إن فرط تنسج الكظر الولادي Hyperplasie Surrénale conginatale (HSC) هو حالة خاصة لقصور الكظر لدى الأطفال وهو يرتبط بشذوذ الاصطناع الحيوي للكورتيزول مما يؤدي بالتالي فرط إفراز ACTH مستمر.
- تتوافق كل مرحلة من مراحل الاصطناع الحيوي للكورتيزول مع أنزيم خاص و أي خلل أو غياب في هذا الانزيم يؤدي إلى نمط سريري وحيوي معين لخلل الوظيفة الكظرية.
- يتمثل فرط التنسج المؤدي للاسترجال virilisant المترافق مع خسارة الملح، وهو الأكثر شيوعاً، و ينتج عن عوز أنزيم 21- hydroxylase.
- يدعى عوز الانزيم 20-22 desmolase (فرط التنسج النظير الشحمي المؤنث)، و 3- bêta-ol-deshydrogénase (فرط التنسج المسبب

للاسترجال بشكل ضعيف) و 17- hydroxylase (فرط تنسج مترافق مع فرط توتر وقصور الأقناد) و 11- bêta-hydroxylase (فرط تنسج مسبب للاسترجال مترافق مع فرط توتر الدموي).

تشخيص فرط التنسج الخلقي للكظر بسبب نقص 21- hydroxylase:

- يشك به في حال وجود علامات قصور الكظر وفي حال فرط إفراز الاندروجينات لدى الفتاة أو البلوغ المبكر لدى الفتى.
- يؤكد التشخيص الحيوي عند زيادة 17- cétostéroïdes و pregnanetriol و مستقلب 17- hydroxyprogestérone الذي يتجاوز عادة 1 mg/24 h . وحتى 2 mg/24 h. (القيم الطبيعية < 0.2 mg/24 h).
- في مستوى الدم، تترافق زيادة 17- hydroxyprogestérone التي تزيد دائماً عن 100 ng/ml مع زيادة قيم الأندروجين (DHEAS و delta-4-androsténedione والتستوسترون بشكل أساسي).
- تكون قيم الكورتيزول طبيعية أو منخفضة، أما قيم الألدوستيرون فهي أقل من الطبيعي.
- يعتبر (ارتفاع ACTH البلازمي المترافق مع تغيرات هامة في دورته اليومية، وارتفاع الفعالية البلازمية للرينين الذي يشكل مشعراً للفعالية المطلقة أو النسبية لإفراز القشرانيات المعدنية)، أموراً ثابتة عملياً.
- في الأشكال المتأخرة التي يلاحظ فيها فقط ارتفاع اصغري في البريغنانتريول البولي. و 17- cétostéroïdes يسمح اختبار Synacthéne مع معايرة طلائع الكورتيزول بإثبات التشخيص.

اختبار Synacthéne:

الطريقة:

- ينفذ عند عدم وجود شدة نفسية، بحذر بوجود المراقبة الصارمة.
- يقوم الاختبار على حقن Synacthéne السريع بمقدار 0.25 mg وريدياً أو عضلياً ومعايرة الكورتيزول و 17- هيدروكسي بروجسترون و delta-4-androsténedione و 11- désoxycortisol في الأزمنة التالية 0 ، 30 ، 60 .

الشرح:

- أصبح هذا الاختبار غير مفيدٍ في استقصاء متماثلي اللواقح homozygotes، لهذا الاختبار أهمية خاصة في الأشكال التي تكشف بشكل متأخر وفي استقصاء متخالفي اللواقح hétérozygotes الذين يلاحظ لديهم استجابة غير كافية للكورتيزول وزيادة غير متناسبة في الطلائع précurseurs وخاصة 17- hydroxyprogestérone.

- يتميز فرط التنسج المذكّر الناتج عن نقص أنزيم 11- Hydroxylase، النادر الحدوث، بارتفاع قيم 17- cétostéroïdes و hydroxyprogestérone -17، يتوافق هذا مع انطراح désoxycortisole و مستقلباته.
- تظهر المعايرات البلازمية زيادة الأندروجينات و DHAS والأندروستينوديون، أما الكورتيزول فيكون طبيعياً أو منخفضاً، وبشكل خاص توجد كميات مفرطة من désoxycortisole و désoxycorticostérone.

القشرانيات المعدنية Mineralocortcoides:

الألدوستيرون البلازمي:

القيم الطبيعية:

- 17.6± 24 ng/100 ml. في نظام غذائي معتدل الأملاح، ويكون أكثر ارتفاعاً عند الولادة.

ARP:

القيم الطبيعية

- $190\ ng.l^{-1}.min^{-1}$ في عمر 3-12 شهراً و $115\ ng.l^{-1}.min^{-1}$ بين 1 و 5 سنوات و $25\ ng.l^{-1}.min^{-1}$ ابتداء من عمر السنتين وسطياً.
- إن اختبارات التحريض هي نفسها لدى البالغ (الوقوف الانتصابي أو الفوروسمايد)
- إن اختبار التثبيط المستعمل عادةً هو النظام الإملاء بالصوديوم لمدة 5 أيام.

لب الكظر:

- يجب مراعاة نفس الاحتياطات لدى البالغ.

الإطراح البولي للكاتيكول أمينات: - القيم الطبيعية (m±1 ds)

VMA: 1348 ±443 μ g/24 h . قبل عمر 5 سنوات

2373±698 μ g/24 h. بعد عمر 5 سنوات

الدوبامين: 124 ± 40.1 μ g/24 h. قبل عمر 5 سنوات

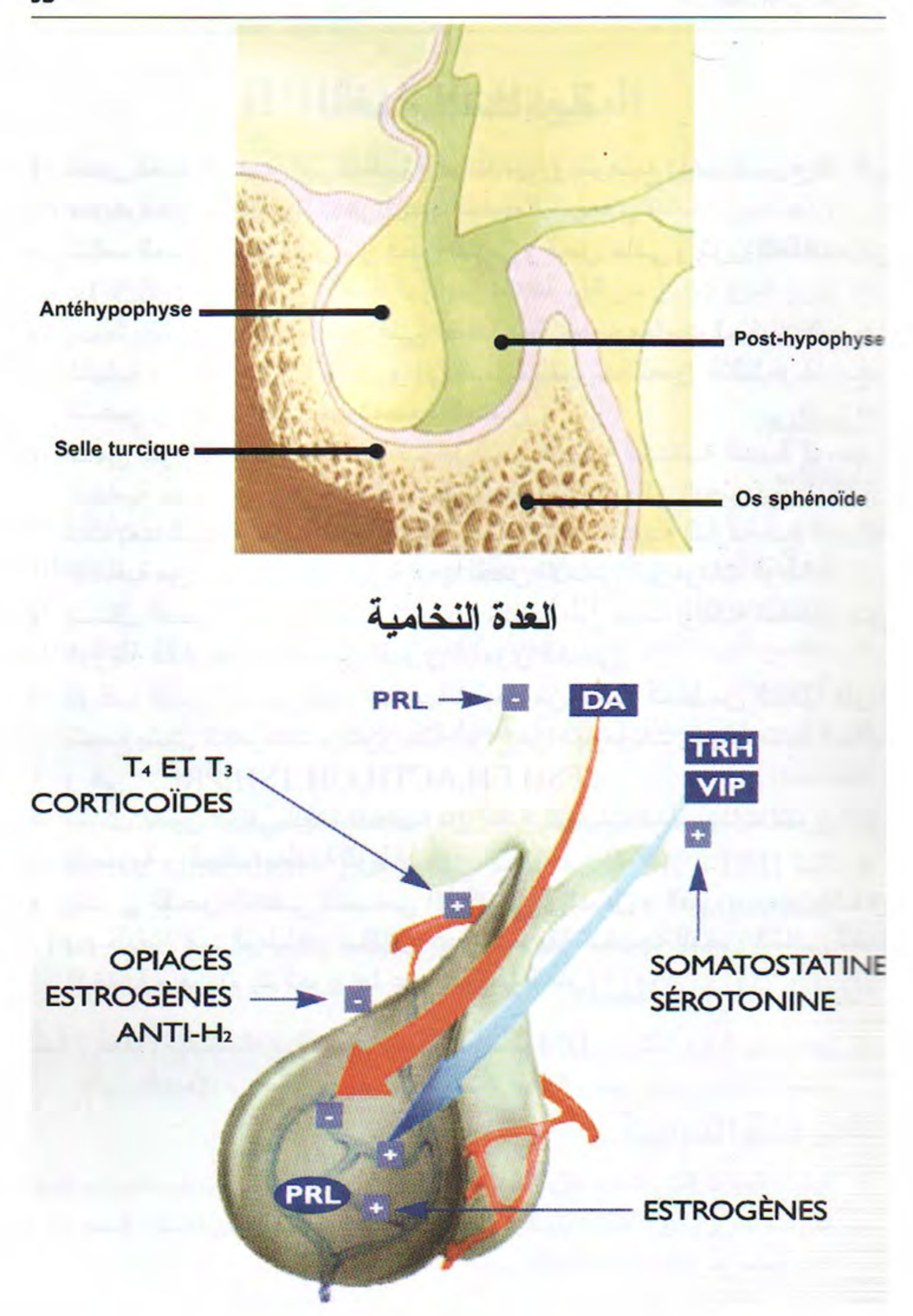
169.3 ±72 μ g/24 h . بعد عمر 5 سنوات

الميتانيفرين: $120\text{-}350\ \mu\ g/m^2$ par 24 h.

إن اختبارات التحريض هي نفسها لدى البالغ

الغلوكاغون: 1 mg وريدياً.

بروبرانولول: 1 mg/kg عن طريق الفم.


Antéhypophyse
Post-hypophyse
Selle turcique
Os sphénoïde
الغدة النخامية
PRL
-
DA
T4 ET T3
CORTICOÏDES
TRH
VIP
+
+
OPIACÉS
ESTROGÈNES
ANTI-H2
-
SOMATOSTATINE
SÉROTONINE
-
+
PRL
+
ESTROGÈNES

الغدة النخامية

- تعتبر الغدة النخامية امتداد للسويقة النخامية و تتوضع داخل السرج التركي الموجود في العظم الوتدي في قاعدة الجمجمة.
- تتالف الغدة النخامية من من فص أمامي و فص خلفي و تزن الغدة حوالي 0.5-1g.
- يحيط بالغدة النخامية من الأعلى التصالب البصري و من الجانبين الجيوب الكهفية و الشريانان السباتيان و الأعصاب المحركة للعين الثالث و الرابع و السادس و الفرع العيني من العصب الخامس.
- تتأمن التروية الدموية للغدة النخامية من الجملة الوعائية البابية الوطائية النخامية حيث تأتي الشرايين النخامية من الشريان السباتي الباطن بحيث تشكل فيما بعد شبكة وعائية شعرية تلتقي مع الأوردة البابية النازلة مع السويقة النخامية من منطقة الوطاء جالبة معها للفص الأمامي الهرمونات الوطائية.
- يتشكل الفص الأمامي للغدة النخامية جنينياً من جيب راتكه المنحدر من الوريقة الخارجية من الجيب الفموي البلعوي الجنيني.
- يتركب الفص الأمامي للغدة النخامية نسيجياً من خمسة أنماط من الخلايا خلوية تتجمع بشكل مجموعات و تفرز ستة أنواع من الهرمونات بحسب نمط الخلايا و هي : FSH,LH,ACTH,GH,TSH,PRL .
- يتشكل الفص الخلفي للغدة النخامية من امتداد لنهايات العصبونات للنوى فوق البصرية و الجانب بطينية للوطاء.
- يخزن الفص الخلفي للنخامى الأوكسي توكسين و الفازوبرسين اللذان يصطنعان في الوطاء و ينتقلان عبر السويقة النخامية للفص الخلفي للغدة النخامية و من ثم يتم تحريرها عبر الدوران العام.

البرولاكتين (PRL)

- هرمون ببتيدي مؤلف من (198 حمض أميني) قريب بنيوياً من بنية GH والهرمون المشيمي المولد للحليب hormone lactogéne placentaire (HPL)).
- يفرز البرولاكتين من قبل الخلايا الموجهة للثدي في الغدة النخامية.
- يتحدد دوره في التحضير والمحافظة على إفراز الحليب في الجنس البشري.
- يتهم فرط إفرازه بتثبيط وظيفة المناسل لدى الرجل والمرأة.

التنظيم:

المثبطات :

- يمارس DA الدوبامين من الجهاز الحدبي القمعي تحكماً قوياً مثبطاً على الخلايا الموجهة للحليب ويشكل المركب المثبط للبرولاكتين prolactin inhibtor fator (PIF).
- يخضع البرولاكتين بدوره لنظام التقليم الراجع بواسطة النيرونات Neurones العصبية .
- يمارس أيضاً نظام GABA والنظام الكولينرجي تأثيراً مثبطاً.

الحاثات:

- إن العامل المطلق للبرولاكتين (PRF) محدد بشكل ضئيل لدى الإنسان.
- أما TRH وVIP الببتيد المعوي المقبض (vasoactive intestinal peptide) فهما حاثان قويان لـ PRL.
- تحفز الأفيونات الداخلية المنشأ والأستروجينات والسيروتونين إفراز PRL.

العوامل خارجية المنشأ:

- يحرض البرولاكتين PRL بالشدة النفسية والتمارين العضلية ونقص السكر وبشكل خاص بتحريض الحلمة (منعكس المص و اللعق ، الإمساك بها).

المحرضات الدوائية:

- جميع المواد التي تقطع نقل الدوبامين DA (جميع المهدئات العصبية، الميتيل دوبا، الرزربين، الغوائيتيدين، حالات القلق، الميتوكلبراميد، السولبيريد، الفيراليبيريد véralipride).
- حالات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، السيمتيدين، الأستروجينات.

المثبطات الدوائية:

- مشتقات الإرغوت (البروموكريبتين)، ليفودوبا، مضادات السيروتونين، النالوكسون، الستيروئيدات القشرية.

المعايرات:

شروط أخذ العينة:

- إن تقنية التجميع (poolage) مهيئة للتكيف مع الشدة النفسية و مع نمط إفراز الهرمون بشكل نبضات.
- إن الراحة لمدة 15 دقيقة على الأقل ضرورية .
- يجب معرفة الأدوية المتناولة والجنس وفي أي طور من الدورة الشهرية و في أي مرحلة من النشاط القندي (الجنسي).
- يجب إجراء أخذ العينة لمرتين صباحاً على الريق وبفاصل 30 دقيقة ويفضل ذلك عن العينة الواحدة.
- يجب أن يكون الأنبوب جافاً كما يجب تجميد المصل.

القيم الطبيعية:

- 5-12 ng/ml لدى الرجل، 8-18 ng/ml لدى المرأة وتكون القيمة أعظمية في منتصف الدورة.
- تحدث قمة إفرازية بعد الوجبات والنوم.
- تحدث زيادة مضطربة أثناء الحمل تصل إلى 200 ng/ml.

القيم المرضية:

- أكيدة: أكبر 25 ng/ml بعد استبعاد الحمل.

الإصابة:

فرط إفراز البرولاكتين (HPRL):

- العقم .
- انقطاع الطمث .
- ثرة الحليب.
- العجز الجنسي .
- اضطرابات الشبق.
- تثدي الرجال.

نقص إفراز PRL.

استقصاء فرط إفراز البرولاكتين (HPRL):

يوجد هدفان:

- البحث عن مرض مرتبط بفرط البرولاكتين HPRL.
- تمييز HPRL فرط البرولاكتين الورمي عن الوظيفي (بالاختبارات الديناميكية).

القيم الأساسية:

- أكبر من > 25 ng/ml وهذا يكفي لتأكيد HPRL.
- تقترح القيم التي تزيد عن 100 ng وجود المنشأ الورمي.
- تؤكد القيم التي تزيد عن 250 ng/ml المنشأ الورمي.

الإيقاع اليومي:

- يحدث في فرط البرولاكتين HPRL غياب الارتفاع الليلي (عدا حالة الحمل) وليس لذلك أهمية تشخيصية فعلية.
- لا غنى عن الاستقصاءات الديناميكية عندما يكون HPRL غير أكيد (أكبر من 30 ng/ml) ولكنها لا تسمح بشكل أكيد بربط فرط البرولاكتين HPRL مع سبب مرضي محدد.
- تعتبر هذه الاختبارات عناصر توجيه هامة :
- أغلب أورام البرولاكتين غير حساسة للتحريض.خلافاً لحالات HPRL الوظيفية أو المحرضة بالمهدئات العصبية.

اختبارات التحريض:

اختبار TRH:

المبدأ:

- يحقن وريدياً 250 µg من TRH صباحاً على الريق في الزمن 0 ويعاير البرولاكتين في الأزمنة 15-، 0، 10، 30، 60، 120 دقيقة.
- عادة، تحدث استجابة PRL الأعظمية في الدقيقة 15 وبنسبة 100 % على الأقل من القيم الأساسية.
- يجب أن تقل الاستجابة عن 50 ng/ml لدى الرجل و 100 ng لدى المرأة في طور الفعالية الجنسية.

التفسير:

- تلاحظ استجابة ضعيفة في قصور النخامى الأمامية وأيضاً أثناء الإصابة بفرط الدرق أو بعض أنواع الاكتئاب.
- يميز عدم حصول استجابة أو حدوث استجابة ضعيفة فرط برولاكتين الدم الـ HPRL الورمي المنشأ ولكن نمط الاستجابة هذا غير مطلق (% 80-90 من أورام البرولاكتين).
- في فرط البرولاكتين HPRL الوظيفي، يؤدي اختبار TRH إلى استجابة مفرطة.
- تلاحظ الاستجابة المفرطة أيضاً في قصور الدرق المحيطي، تشمع الكبد، القصور الكلوي.

• اختبار الميتوكلوبراميد أو (MCP (primpéran:

- يؤدي الإعطاء الفموي لـ mg 2.5 MCP إلى حدوث ارتفاع أعظمي في PRL في الدقيقة 60.

اختبار السولبيريد (Dogmatil®) :

- يتبع حقن mg 100 سولبيريد استجابة قوية لـ PRL، تكون أعظمية في الدقيقة 60.
- إن تفسير هذا الاختبار هو نفس تفسير اختبار TRH، مع اختلاف أن HPRL فرط البرولاكتين المحَرَّض بالمهدئات العصبية ليس قابلاً للتحريض بهذين الاختبارين.

اختبار الدومبيريدون (Motilium®) :

المبدأ:

- يعطى mg 40 دومبيريدون فموياً ويعاير PRLالبرولاكتين في الأزمنة 15- , 0 , 30 , 60 , 90 , 120 دقيقة.
- يلاحظ عند الشخص الطبيعي حدوث استجابة PRL أعظمية في الدقيقة 90 يمكن أن تزيد عن 150 ng/ml.

التفسير:

- إن الدومبيريدون حاصر نوعي لمستقبلات الدوبامين DA النخامية .
- إن الدومبيريدون لا يعبر الحواجز الدماغية .
- لهذا الاختبار قيمة كبيرة.
- لا يمكن لهذا الاختبار استبعاد الورم المفرز للبرولاكتين .
- نادراً ما يجرى هذا الاختبار.

انخفاض السكر الأنسوليني:

- لا أهمية له.
- غالباً ما تكون الاستجابات متناقضة.

اختبارات التثبيط:

اختبار البروموكريبتين:

المبدأ:

- يعطى 2.5 mg عن طريق الفم صباحاً على الريق.
- يعاير البرولاكتين PRL في الأزمنة 15-، 0، 60، 120 دقيقة، 3، 4، 5، 24 ساعة.
- يحدث انخفاض بمقدار 30 % على الأقل في HPRL مهما كان السبب المرضي.
- يجب مراقبة المريض بسبب احتمال انخفاض الضغط وحدوث إقياءات.

اختبار الليفودوبا (Lardopa®):

- تعطى حبتان 500 mg ليفودوبا عن طريق الفم ويعاير الـ PRL كل 30 دقيقة لمدة 3 ساعات.
- لم يعد يستعمل هذا الاختبار لأن تأثير الليفودوبا قصير جداً.
- بالإضافة لاحتمال انخفاض الضغط الدموي والإقياءات والاضطرابات النفسية.
- يفسر هذا الاختبار كما الاختبار السابق.

الخلاصة :

- في حال عدم تناول أدوية، فإن إجراء الاستقصاءات الديناميكية لفرط البرولاكتين HPRL ليس إجبارياً إلا في حالة HPRL فرط البرولاكتين الأساسي (القاعدي) .
- إن أياً من الاختبارات الموصوفة ليس مميزاً بشكل كافٍ لوضع تشخيص ورم غدي بالبرولاكتين بثقة مطلقة ، ولكن يعتبر عدم استجابة البرولاكتين PRL بعد إعطاء TRH و/أو الدومبيريدون برهاناً قيماً لوجود الورم الغدي.
- في جميع الحالات، لا غنى عن الاستقصاءات الشعاعية العصبية كإجراء المرنان المغناطيسي M.R.I، يجب إجراء هذه الاستقصاءات في المقام الأول وتتمم بالاستقصاءات الديناميكية في حال وجود شك.
- بالمقابل، لهذه الاختبارات أهمية لتأكيد عودة الوظيفة الموجهة للحليب إلى وضعها الطبيعي بعد التداخل على الورم الغدي بـ PRL.

التشخيص التفريقي لـ HPRL:

- توصف حالات فرط البرولاكتين HPRL الورمية بأنها مرتبطة بتطور ورم غدي نخامي أو ورم بلعومي قحفي (مسبباً اختلال التوازن المهادي-النخامي) وبشكل استثنائي مع ورم عنكبوتي (متلازمة السرج التركي الفارغ).
- يجب تمييز الأورام الغدية لفرط برولاكتين HPRL التالية لإصابة ارتشاحية (الساركوئيد ، Histocytose).
- يصادف فرط البرولاكتين HPRL في الأمراض التالية: قصور الدرق البدئي، تشمع الكبد، القصور الكلوي المزمن، القهم العقلي، الحثل المبيضي).
- تمييزفرط برولاكتين الدم عن فرط برولاكتين الناتج عن المعالجة الطبية.

اضطرابات الغدد الصم المرافقة:

- يحدث نقص الأستروجين أو نقص في التستوسترون بشكل اعتيادي.
- يضطرب البرولاكتين في أغلب الحالات تحرر موجهات المناسل النخامية المحرضة بـ LH-RH في حالة HPRL.
- يحدث بالضرورة ارتفاع الوظائف الغدية النخامية للمحاور الأخرى في حالة HPRL فرط البرولاكتين الورمي.

الصورة رقم 5 : الاستقصاءات في حالة فرط برولاكتين الدم

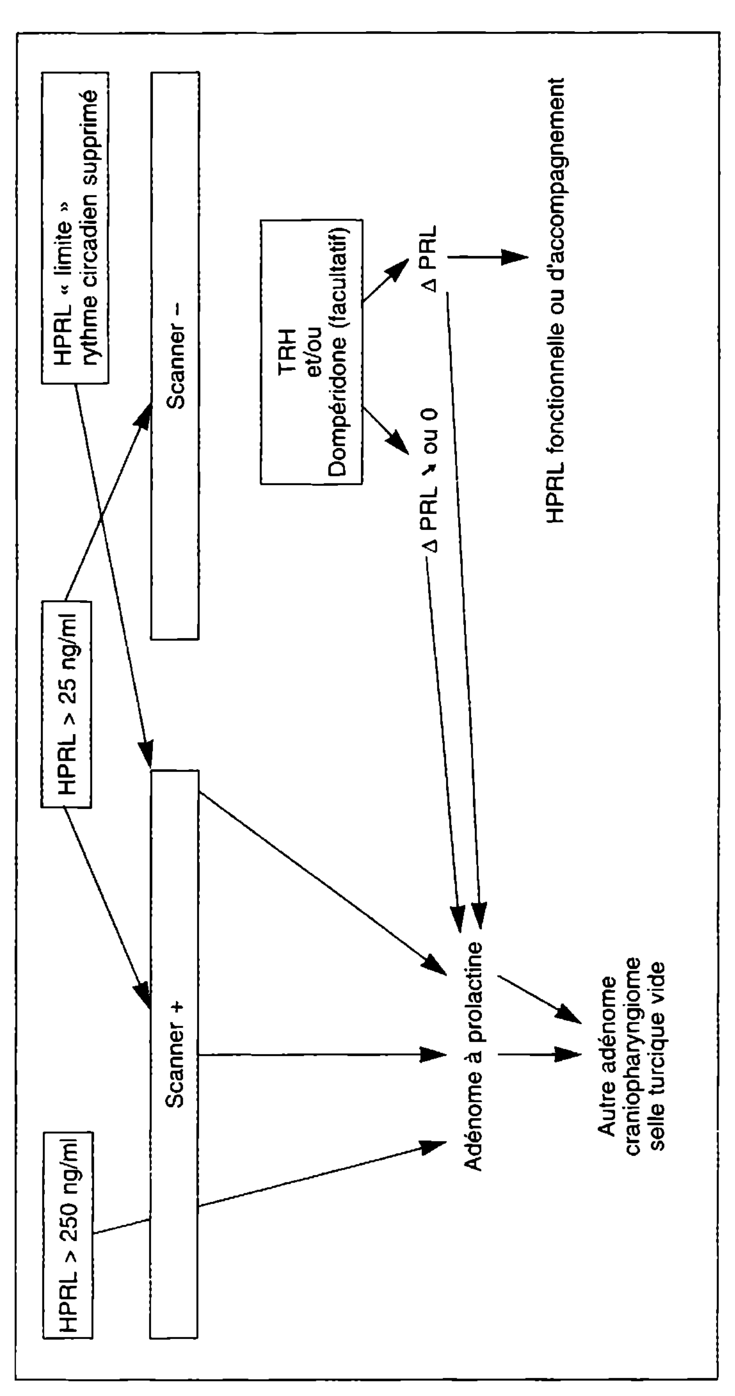


Fig. 5. – Stratégie : exploration d'une hyperprolactinémie (HPRL).

هرمون النمو (hormone somatotrope)

- ببتيد يتألف من 191 حمض أميني يحتوي رابطتين ثنائيتي الكبريت، يصطنع في النخامى الأمامية في خلايا GH (المحبة للحمض).
- يمارس تأثيره، على النمو العظمي عن طريق وسيط يصطنع في الكبد من بروتينات سكرية تسمى السوماتوتيدين somatomédines.
- تؤثر هذه البروتينات على النمو طولاً (بتأثيرها على الجزء التكاثري من غضاريف الاتصال) وثخانة (بتأثيرها على الأستروجينات).
- يسهل هرمون النمو GH أيضاً انحلال الدسم واصطناع البروتينات وانحلال السكر.
- له تأثير مضاد للأنسولين مولد للسكري (رافع لسكر الدم) ويرفع مستوى فوسفور الدم وكالسيوم البول.

التنظيم:

الوسائط الهرمونية:

- يثبط السوماتوستاتين إفراز هرمون النمو GH، يساعد GH-RH أو السوماتوكرينين إفراز هرمون النمو GH كما هو الحال بالنسبة لـ enképhalines، و endorphines و neurotensines والمادة P.
- يملك هرمون النمو GH تأثيراً راجعاً سلبياً على إفرازه الذاتي.

النواقل العصبية:

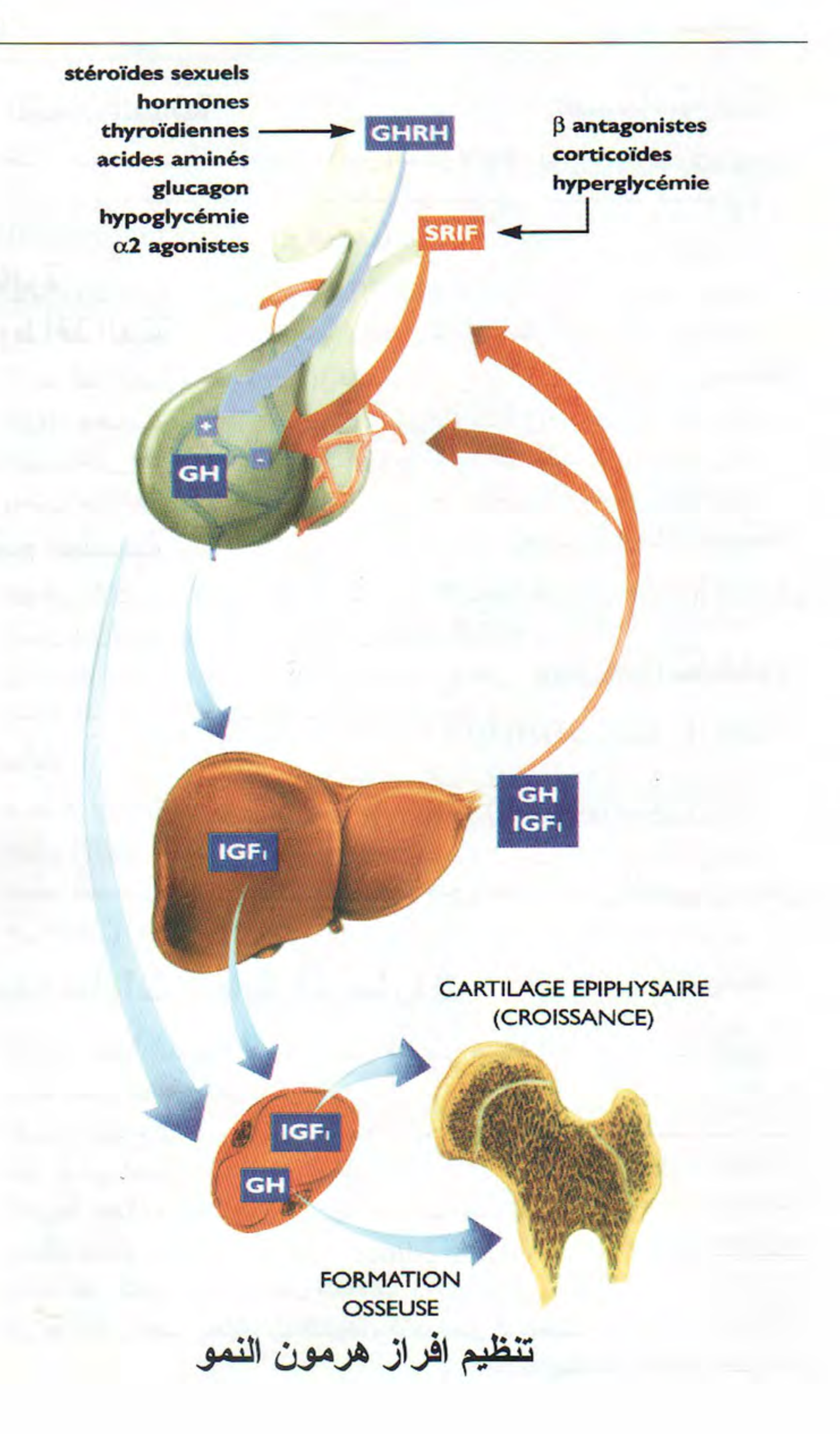
- تحرض كل شادات agonistes النورأدرينالين إفراز هرمون النمو GH مثل (نقص السكر الدم، الفازوبرسين، الغلوكاغون، الأرجينين)، ونفس الشيء وبالنسبة لشادات الدوبامين والسيروتونين والأسيتيل كولين وGABA.

العوامل الخارجية:

- يحرض نقص السكر والصيام والوجبات البروتينية والشدة النفسية والتمارين الرياضية والنوم في مرحلة الموجات البطيئة تحرض إفراز هرمون النمو GH، بينما يثبطه ارتفاع السكر والسمنة والحموض الدسمة الحرة.

المحرضات الدوائية:

- مثل شادات agonistes مستقبلات ألفا 1 وألفا 2 (clonidine – guanfacine)، حاصرات بيتا (البروبرانولول)، الليفودوبا،، الأستروجينات الصنعية.



تنظيم افراز هرمون النمو

المثبطات الدوائية:

- مثل حاصرات ألفا (الفينيولامين)، محرضات بيتا (isoprotérénol)، الأتروبين، القشرانيات، مضادات الهيستامين، مضادات السيروتونين (méthylsergide والسيبروهبتادين).

المعايرة:

شروط أخذ العينة:

- الاستراحة الصارمة لمدة 5- 30 دقيقة.
- أنبوب جاف.
- تنبيذ مباشر على البارد وتجميد السيروم.
- يفضل أخذ العينة على الريق.

القيم الطبيعية:

- التركيز البلازمي أقل من 5 ng/ml لدى البالغ، و أقل من 10 ng/ml لدى الطفل (يرتفع حتى 50 ng/ml لدى حديثي الولادة).
- يوجد إيقاع يومي مع ذروة ليلية (تزيد عادة على 10 ng/ml) لحظة النوم، كما توجد تغيرات تحرضها النشاطات والراحة.

الإصابة:

- فرط إفراز GH أو ما يسمى ضخامة النهايات (العَبَل) لدى البالغ.
- غياب الإفراز المركزي (قزامة نخامية) .
- غياب السوماتوميدين Somatomédine مع وجود الإفراز طبيعي أو مرتفع من هرمون النمو (تناذر Laron).

استقصاءات ضخامة النهايات

- لا تنفي القيمة الطبيعية لهرمون النمو القاعدي ضخامة النهايات بشكل قاطع.
- يجب تحديد القيمة بشكل متكرر.
- غياب الإيقاع اليومي لهرمون النمو (التحريض أثناء النوم) مصادف ولكنه غير نوعي أيضاً (الأشخاص المسنين).
- لا توجد علاقة وثيقة بين تركيز GH وفعالية ضخامة النهايات.
- تشكل معايرة السوماتوميدينات Somatomédines دنواً استقصائياً هاماً ولكنه غير كافي لوحده في كل الحالات.
- من هنا تأتي أهمية اختبارات التثبيط والتحريض الديناميكية.

اختبارات التثبيط:

فرط سكر الدم المفتعل HPO:

- إن له نفس بروتوكول فرط السكر الدم الفموي (Hyperglycémie orale) HPO الموصوف لاحقاً.
- يعاير GH في الأزمنة -15 دقيقة، 0 دقيقة، ثم كل 30 دقيقة لمدة 3 ساعات بعد تناول 75 mg غلوكوز على سبيل المثال.

التفسير:

- إن عدم انخفاض GH أثناء HPO (لأقل من 20 %) أو استمرار GH زائداً عن 5 ng/ml بعد ساعة أو الزيادة المتناقضة لـ GH هي من العلامات الدالة بشدة على ضخامة النهايات.

التثبيط بالبرموكريبتين:

- إن التثبيط بالبرموكريبتين علامة مميزة لضخامة النهايات التي يعتقد أنها تستفيد من المعالجة الطبية بالبروموكريبتين.

اختبارات التحريض:

اختبار الأرجينين Arginine:

- يسرب 25 g أرجينين (في محلول 400 ml من المصل الفيزيولوجي) لمدة 30 دقيقة صباحاً، على الريق.
- يعاير GH في الأزمنة -15، 0 دقيقة ثم كل 30 دقيقة لمدة ساعتين.
- لدى الطفل، يتم التسريب بنسبة 0.5 g/kg
- يجب الانتباه لطريق الإعطاء: حصراً وريدي، وسهولة الجريان.

التفسير:

- تكون استجابة هرمون النمو GH عادة أكبر من 10 ng/ml، ولكن تتغير شدة الاستجابة بشكل كبير في ضخامة النهايات.
- قد تكون الاستجابة غائبة أو معكوسة (50 % من الحالات).

اختبار الأورنيتين ornithine:

- يسرب 25 g من Ornicétyl الممدد في 100 ml من السيروم الفيزيولوجي لمدة 30 دقيقة.
- تؤخذ العينات في الأزمنة 0، 30، 45، 60، 90 دقيقة.
- يمكن أن تتضاعف القيمة الأساسية لـ GH حتى 30 مرة.
- تكون القيمة أعظمية في الزمن 45 دقيقة.

- الاختبار كبير الأهمية .

اختبار نقص السكر الدم المحرض بالأنسولين:

الطريقة:

- يتم الحصول على نقص السكر لدى الشخص غير المصاب بالداء السكري بحقن 0.1 u/kg من الأنسولين العادي.
- يعاير هرمون النمو GH في الأزمنة -15، 0 ثم كل 20 دقيقة لمدة 100 دقيقة.
- ضرورة مراقبة سكر الدم والمراقبة السريرية الدائمة.
- يجهز طريق وريدي آخر احتياطي لتجنب نقص السكر الشديد.

التفسير:

- نفس تفسير اختبار الأرجينين (الاستجابة تكون ايجابية بنسبة 50% في ضخامة النهايات).
- حتى تكون النتائج مقبولة، يجب أن تنخفض قيمة سكر الدم % 50 على الأقل.

اختبار الغلوكاغون:

الطريقة:

- يحقن عضلياً أو 2 mg غلوكاغون صباحاً على الريق .
- يعاير GH في الأزمنة -15، 0 دقيقة ،ثم كل 30 دقيقة لمدة 3 ساعات.
- يجب الانتباه إلى الغثيان والإقياء اللذان يحدثان غالباً قرب نهاية الاختبار.

التفسير:

- تحدث الاستجابة الطبيعية لـ GH (على الأقل 5 ng/ml) خلال الساعة الثانية.
- الاستجابة تكون غائبة أو معكوسة بشكل شبه دائم في ضخامة النهايات ولكن قد تكون غائبة أيضاً لدى % 10 من الأشخاص الطبيعيين .

اختبار الليفودوبا:

الطريقة:

- يعطى 1 g ليفودوبا فموياً صباحاً على الريق، يعاير هرمون النمو GH في الأزمنة -15، 0 دقيقة ثم كل 30 دقيقة لمدة 3 ساعات.

التفسير:

- إن الاستجابة الطبيعية لهرمون النمو GH هي أكبر من 5 ng/ml.
- بينما تكون غائبة أو معكوسة في ضخامة النهايات.
- تحدث الاستجابة نتيجة نقص تحريض السوماتوكرينين Somatocrinine.

اختبار الكلونيدين:

- يؤدي الإعطاء الفموي لـ $0.150\ g/m^2$ من الكلونيدين إلى حدوث استجابة غير ثابتة لـ GH عند الإصابة بضخامة النهايات (تجرى المعايرة كل 20 دقيقة لفترة 120 دقيقة).
- يؤدي إعطاء الكلونيدين إلى النعاس ونقص التوتر.

اختبار GH-RH: أو السوماتوكريئين: سيتم شرحه لاحقاً.

الاختبارات الأخرى:

اختبار البرموكريبتين:

الطريقة:

- يعطى 2.5 mg من البرموكريبتين صباحاً على الريق.
- يعاير GH كل 30 دقيقة لمدة 4 ساعات.

التفسير:

- مماثل لليفودوبا.
- يحدث تناقص هرمون النمو GH في ضخامة النهايات.

اختبار TRH أو LH-RH:

- لا يؤدي حقن 250 µ g TRH بالطريق الوريدي إلى أي تأثير على استجابة GH نظرياً.
- بينما يؤدي إلى حصول استجابة لهرمون النمو GH في ضخامة النهايات في أكثر من 50 % من الحالات.
- يمكن ملاحظة استجابة مماثلة بعد حقن LH-RH ولكنها ليست نوعية في حالات (القهم العصابي ، تشمع الكبد، القصور الكلوي).

اختبار GH-RH: السوماتوكرينين.

- تكون الاستجابة طبيعية غالباً في ضخامة النهايات بعد حقن 2 µg/kg وريدياً.

الخلاصة:

- إن ارتفاع تركيز هرمون النمو GH القاعدي الواضح الذي يعاير في شروط الراحة الجيدة وفي عدة عينات، والغير قابلة للتثبيط بـ HPO(اختبار فرط السكر الدم الفموي)، و غياب الإيقاع اليومي هما أفضل دليل على التشخيص الإيجابي لضخامة النهايات.
- لا تعطي أي من الاختبارات الديناميكية إشارات قطعية أو نوعية % 100.

- في بعض الحالات، يوجب التثبت من ارتفاع تركيز السوماتوميدين IGF دون زيادة GH بإجراء اختبارات التثبيط بـ HPO.
- يمكن أن يفسر وجود شذوذ معايرتين معاً بأنه ضخامة نهايات ناقص الأعراض (مقنع).
- في الحقيقة، يسمح لدى البعض انخفاض GH في اختبار البروموكريبتين بتوقع الاستجابة العلاجية لهذا الدواء.
- يلعب الاستقصاء الوظيفي لهرمون النمو GH كامل الأهميته في مراقبة و متابعة تطور ضخامة النهايات المعالج.
- لا يمكن تأكيد الشفاء إلا عندما يظهر اختبار التثبيط بـ HPO (فرط سكر الدم الفموي) والتحريض بالليفودوبا أو الغلوكاغون أو الأنسولين، عودة القيم القاعدية لهرمون النمو GH إلى الوضع الطبيعي.

الأورام بالهرمونات البروتينية السكرية

- ذات النمو البطيء.
- وهي تتعلق بأورام غدية "غير مفرزة".
- لا يمكن إثبات الإفراز البروتيني السكري إلا في مزارع الزجاج "in vitro"، ومع ذلك تسمح المعايرات المناعية الشعاعية لتحت الوحدات الهرمونية بالتحقق من ذلك في الجسم الحي in vivo ومنها معايرة تحت الوحدة ألفا المشتركة مع TSH, FSH, LH (بينما كل منها لديها تحت وحدة بيتا نوعية).
- تنتمي الأورام النادرة لـ TSH أو FSH أو LH إلى هذه المجموعة.

استقصاءات القزامة الناتجة عن نقص هرمون النمو

- تستطب هذه الاستقصاءات في حال تأخر الطول الذي يظهر بعد عمر السنتين والذي يتفاقم مع وجود ضخامة هيكلية جزعية صامتة وصغر النهايات (اليدين والقدمين) وسمنة في الوجه والجذع دون وجود تأخر في الذكاء ولكن مع وجود تأخر واضح في العمر العظمي.
- لا غنى عن الاستقصاءات في حال تجاوز تأخر الطول DS 3-(انحراف معياري)، ولكنها مستطبة بشكل أقل في حالات القصور النخامي الشامل التالي للورم البلعومي القحفي أو المجهول السبب.

التشخيص:

- إن التراكيز البلازمية لهرمون النمو GH وأحياناً السوماتوميدين غير كافية لأنه لا يمكن استقصاء قيمة GH طبيعية أو منخفضة تقل عن 5 ng/ml دون الاستعانة باختبارات التحريض الديناميكية.
- إن غياب ذروة الـ GH المحرض بالنوم له قيمة كبيرة.
- يمكن معايرة السوماتوميدين (أو IGF عامل نمو المحب للأنسولين: Insuline Growth Factor) الذي يرتبط إنتاجه مع إنتاج هرمون النمو الـ GH، وذلك عن طريق المقياسة المناعة الشعاعية radio-immunologic، مما يتمم استقصاءات القزامة النخامية.

اختبارات التحريض:

قبل الاختبار:

- لا تؤدي أي من اختبارات التحريض إلى استجابة هرمون النمو GH لدى جميع الأطفال المصابين بعوز هرمون النمو.
- ليس بالضرورة أن الذين لم يستجيبوا لاختبار لن يستجيبوا عند تكرار نفس الاختبار أو اختبار آخر.
- القاعدة هي بإجراء اختبارين مختلفين.

اختبار السوماتوكرينين (GH-RH):

الطريقة:

- يحقن وريدياً g/kg µ 2 سوماتوكرينين (GH-RH).
- تؤخذ عينات لـ هرمون النمو GH قبل وكل 30 دقيقة لمدة ساعتين بعد الاختبار.

التفسير:

- إن الاستجابة الطبيعية لهرمون النمو GH هي أكبر من 20 mg/ml وتحدث بين الدقيقة 30 و الدقيقة 90.
- الاستجابة متغيرة جداً في حالات تأخر النمو.
- في التأخر ذو المنشأ المهادي الأكثر شيوعاً، تستمر استجابة طبيعية أو متوسطة غالباً.
- في التأخر ذو المنشأ النخامي (الورمي أو المجهول السبب) تكون الاستجابة ضعيفة أو معدومة.
- في تأخر النمو المجهول السبب تكون الاستجابة سريعة و سرعان ما تنتهي و تختفي في نهاية الاختبار.
- عندما تكون قمة تحريض هرمون النمو GH أقل من 10 ng، يفضل إجراء اختبار ثانٍ.
- تشير الاستجابة التي تقل عن 5 ng في الاختبار الثاني إلى عوز تام في هرمون النمو GH.
- أما الاستجابة التي تتراوح بين 5-10 ng/ml فهي ترجح العوز الجزئي.

الاختبارات المشتركة أو المزدوجة:

اختبارالأرجنين مع نقص السكر الأنسوليني أو اختبار الأورنيتين مع نقص السكر:

- إنه الاختبار الأكثر استعمالاً.

الطريقة:

- في نفس صباح الذي يجرى فيه الاختبار، يسرب 0.5 g/kg أرجينين لمدة 30 دقيقة ويعاير هرمون النمو GH في الأزمنة 15-، 0، 15، 30، 45، 60، 90 دقيقة.
- بعد فاصل 60 دقيقة، يحقن 0.1 u/kg أنسولين عادي وريدياً، ويعاير GH كل 20 دقيقة لمدة 100 دقيقة.
- يجب الانتباه إلى ضرورة المراقبة السريرية ومراقبة مستوى سكر الدم.

اختبار نقص السكر الأنسوليني مع اختبار الغلوكاغون:

- يحقن 0.03 mg/kg غلوكاغون عضلياً و 0.1 u/kg أنسولين وريدياً (في نفس الوقت) ويعاير هرمون GH كل 20 دقيقة لمدة 100 دقيقة، ثم كل 30 دقيقة لمدة ساعتين إضافيتين.
- يحسن تناول 40 mg بروبرانولول في بداية الاختبار استجابة GH للغلوكاغون.

- إن نقص السكر الذي يتم الحصول عليه لا يكون كافياً دائماً لوحده.

اختبار الليفودوبا مع غلوكاغون أو اختبار الليفودوبا مع أنسولين:

- تجرى الاختبارات بالتعاقب.

التفسير:

- يؤكد عدم حدوث الاستجابة لهرمون النمو (أقل من 5 ng/ml في الاختبارين) القزامة الناتجة عن عوز هرمون النمو.
- يمكن ملاحظة عدم حصول استجابة لدى الأشخاص الطبيعيين في الاختبارين (حوالي % 10-5 من الحالات) دون أن يدل ذلك على حالة مرضية.
- إن الحالة تكون مرضية فقط عند عدم حدوث استجابة في الاختبارين.
- يتوجب علينا الانتباه في حال عدم حدوث استجابة صريحة اللجوء لاختبار ثالث أو لاختبار السوماتوكرينين GH-RH.
- يشير عدم الاستجابة لهرمون النمو GH لأقل من 10.ng/ml. وهذا يشير إلى قزامة تقتضي المعالجة بهرمون النمو.

التشخيص التفريقي:

تناذر Laron:

- قزامة متناسقة.
- هرمون النمو GH طبيعي أو مرتفع مع انخفاض السوماتوميدين IGF.
- عدم فعالية هرمون النمو GH الخارجي .

تناذر Mérimée:

عوز هرمون النمو GH مع أو بدون نقص السوماتوميدين IGF مع سكر شبابي.

الصورة رقم 6 :
الاستراتيجية التشخيصية في حالة ضخامة النهايات و القزامة النخامية :

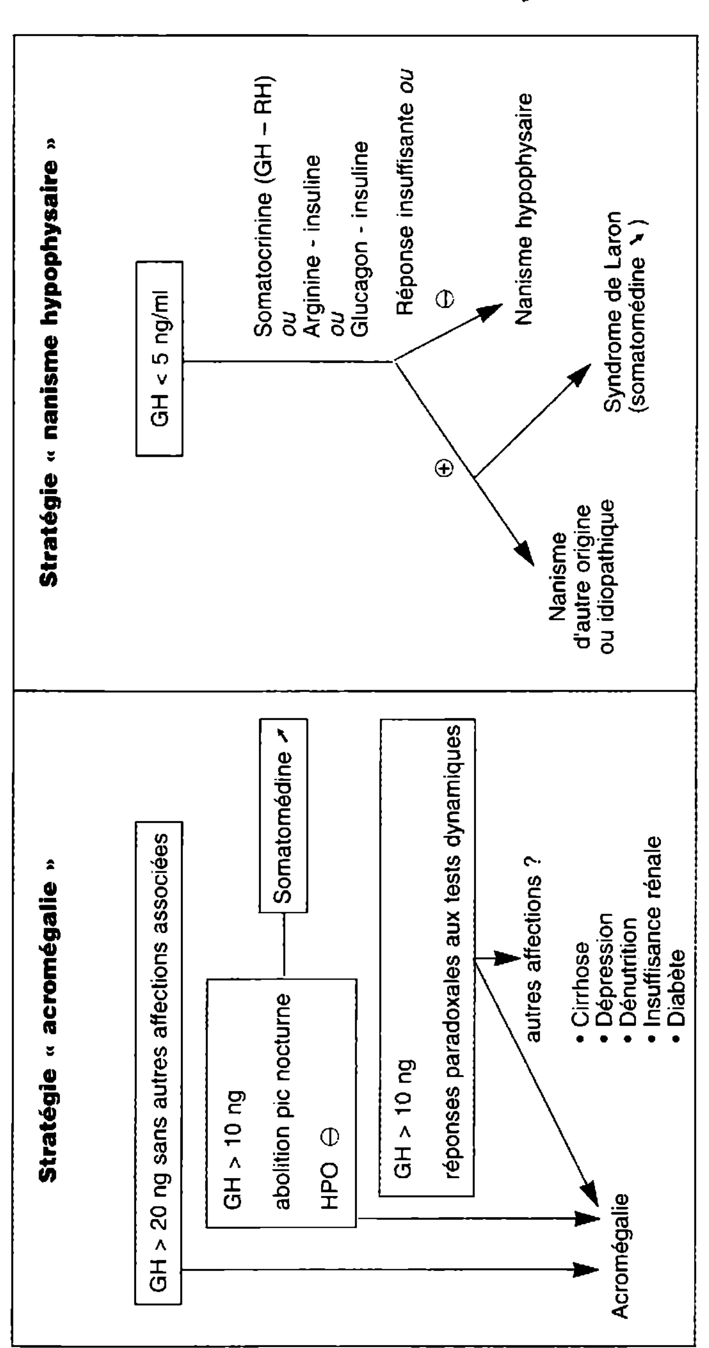


Fig. 6. – Stratégies diagnostiques de l'acromégalie et du nanisme hypophysaire.

قصور النخامى الأمامية

- يمكن أن تكون إصابة النخامى الأمامية شاملة أو جزئية.
- إن اختبارات التحريض التي تستخدم لاستقصاءات الهرمونات النخامية تهدف في نفس الوقت إلى إثبات وجود قصور قي تخزين هذه الهرمونات.
- يمكن إجراء هذه الاختبارات بالتتالي، ولكن الاختبارات المتزامنة أو المزدوجة (التي تجرى في نفس الوقت) أكثر توفيراً للزمن و أقل تكلفة وأكثر راحة للمريض.
- يمكن أن يحدث قصور النخامى الأمامية ببطء و بشكل تدريجي .
- من الضروري تكرار الاختبارات لتحديد تطور الإصابات المختلفة وخاصة في الفترة التي تلي العمليات الجراحية النخامية أو المعالجة الشعاعية للنخامى.
- قد تكون تراكيز الهرمونات الدرقية أو الكظرية أو الجنسية قليلة الانخفاض بينما تكون استجابة الهرمونات النخامية المحرضة منخفضة أو معكوسة.
- لا يمكن استخدام الاختبارات "القصيرة المدة الزمنية" لأن الاستجابة قد تكون متأخرة أو على العكس ضعيفة.

يستخدم بروتوكولان أساسيان في الاستقصاء:

- تتضمن اختبار TRH وLH-RH اللذان نضيف إليهما اختبار الغلوكاغون (± البروبرانولول) أو نقص السكر الدم الأنسوليني الذي يحرض الجزء الموجه للنمو والجزء الموجه لقشر الكظر في نفس الوقت.
- كما يعاير قيم T4 الحر والأستراديول والبروجسترون والتستوسترون القاعدية.

الاختبار المشترك TRH+ LH-RH + الغلوكاغون:

- يحقن TRH 250 µg وLH-RH 100µg في نفس الوقت بالطريق الوريدي المباشر، وفي أثناء ذلك يحقن 2 mg غلوكاغون عضلياً، ويتم ذلك صباحاً الساعة 8 على الريق.
- لا تتأثر استجابة TSH وPRL المحرّضة بـ TRH واستجابة FSH وLH المحرضة بـ LH-RH بحقن مادة الغلوكاغون.

التفسير:

- تشرح اختبارات TRH وLH-RH كما لو أنها تجرى بشكل منفصل.
- في قصور النخامى الأمامية، لا تكون الاستجابة دائماً غائبة بل يمكن أن تكون في الحدود الدنيا الطبيعية.
- من الضروري إذاً مقارنة هذه النتائج مع تراكيز الهرمونات التي تتحكم

النخامى بها: مثل FT4 أو الأستراديول أو البروجسترون أو التستوسترون.

- يشير التركيز المنخفض للهرمونات المحيطية المترافق مع استجابة ضعيفة للهرمونات النخامية للمحرضات، إلى القصور النخامي.
- يؤدي اختبار الغلوكاغون إلى استجابة مختلفة لـ ACTH والـ GH اعتباراً من الدقيقة 90.
- بما أن مستوى الكورتيزول في الدقيقة 90 أقل انخفاضاً بشكل طبيعي من مستوى الكورتيزول في الدقيقة 0، إذاً تفسر الاستجابة للغلوكاغون نسبة لمستوى الكورتيزول في الدقيقة 90.
- كما تتأخر استجابة GH لبعد الدقيقة 90.
- لا تشكل الاستجابة الضعيفة لهرمون النمو GH للتحريض لوحدها مؤشراً كافياً على قصور النخامى الأمامية لدى البالغ.
- يسمح هذا البروتوكول في نفس الوقت بإثبات وجود استجابة شاذة لهرمون النمو GH و لا نوعية لـ TRH أو لـ LH-RH لأنها تحدث قبل الدقيقة 90. (لذلك يجب أن يتضمن البروتوكول معايرة لهرمون النمو GH كل 15 دقيقة اعتباراً من الدقيقة 0).
- يمكن استخدام هذا الاختبار خارج نطاق قصور النخامي، كلما كان ضرورياً إجراء استقصاء لوظيفة النخامى الأمامية. (التأثيرات الجانبية: الانزعاج، غثيان، إقياء وهي شائعة حوالي الدقيقة 120).

اختبار (LH-RH +TRH + الأنسولين) المشترك:

- يحقن 0.1 u/kg أنسولين وريدياً ويترافق بحقن TRH و LH-RH.
- يتطلب هذا البروتوكول(الأكثر سرعة 120 دقيقة) مراقبة سريرية وبيولوجية دقيقة.

التفسير:

- على الرغم من إمكانية حدوث بعض التداخلات بين المحرضات المختلفة (لاسيما TRH ونقص السكر اللذان يحرضان البرولاكتين)، فإن التفسير يتم بشكل منفصل لكل محور هرموني.
- في هذا البروتوكول، لا يمكن إثبات وجود الاستجابة الناقصة لهرمون النمو GH.

مؤخراً :

- يسمح حقن TRH و LH-RH والسوماتوكرينين و CRH في نفس الوقت بالاستقصاء النخامي الأكثر مباشرةً وفيزيولوجية و مصداقية ولكنه الأكثر تكلفة.
- فيما يخص حقن CRH. الببتيد الذي ما يزال مرتفع الثمن، فإنه يبدو مع غلاء ثمنه مفضلاً عن الغلوكاغون بسبب دنوّه المباشر من الوظيفة الموجهة لقشر الكظر.

الجدول رقم 2 : أوقات أخذ العينات في الاختبارات النخامية المشتركة :

Tableau II : Temps de prélèvement au cours du test combiné d'exploration hypophysaire

	-15	0	30	60	90	120	150	180 mn
TSH		+	+	+	+		+	
PRL		+	+	+	+		+	
FSH		+	+	+	+		+	
LH		+	+	+	+		+	
Cortisol		+	+		+	+	+	+
GH		+	+		+	+	+	+

الهرمون المضاد للإدرار (الفازوبرسين)

- يتألف من ببتيد مكون من 9 أحماض أمينية يصطنع في النواة فوق البصرية وحول البطينية المهادية يُرسل بالتدفق العصبوني إلى النخامى الخلفية حيث يخزن هناك.
- يمارس تأثيره على الكلية بتوسطه اصطناع AMP الحلقي.
- يساعد على إعادة امتصاص الماء عن طريق زيادة نفوذية الأنبوب البعيد والقناة الجامعة من النفرون الكلوي مما يؤدي إلى حلولية بولية يمكن أن تزيد عن 1000 mOsm/l.

التنظيم:

- يعتمد إفرازه على 3 محرضات فيزيولوجية:
  - فرط الحلولية أو زيادة التوتر (مستقبلات حلولية الموجودة في المهاد).
  - نقص الحجم (مستقبلات الحجم الموجودة في الأذينة اليسرى).
  - انخفاض الضغط (مستقبلات الضغط الموجودة في الجيب السباتي والقوس الشرياني الأبهري).
- يثبط إفرازه انخفاض حلولية البلازما و زيادة الحجم و ارتفاع الضغط.
- **المحرضات الدوائية**: النيكوتين، الكاربامازيبين، فينكريستين.
- **المثبطات الدوائية**: الإيتانول، الأتروبين، رزربين، كلوربرومازين، مماثلات ألفا، الستروئيدات.

المعايرة:

- لا تجرى المعايرة البيولوجية إنما المعايرة المناعية الشعاعية radio-immunologique.

شروط أخذ العينة:

- البلازما، أنبوب جاف، التنبيذ المباشر على البارد، التجميد.

القيم الطبيعية:

- يزيد التركيز البلازمي خطياً مع الحلولية: تحت 280 mOsm/l يكون تركيزه أقل من 1 pg/ml.
- إن الحدود العليا هي 10.pg/ml .

المعايرات غير الهرمونية:

- تحديد الاضطرابات المائية الشاردية.
- **الحلولية قياساً:** القيم الطبيعية 290.mOsm/l.

- **الحلولية حساباً:**

(natrémie + kaliémie) mM /l. × 2 + (azo)témie + glycémie) mM /l. = 300 mOsml

Natrémie: تركيز صوديوم الدم.

kaliémie: تركيز بوتاسيوم الدم .

azotémie: تركيز آزوت الدم .

glycémie: تركيز سكر الدم.

الإصابة:

- غياب الإفراز المركزي (البيلة التفهه) أو عدم الاستجابة الكلوية مع بقاء الإطراح (البيلة التفهه الكلوية).
- تناذر الإفراز المضطرب من ADH (SIADH).

استقصاء البيلة التفهه:

- سريرياً تعدد البيلات، تعدد مرات الشرب الليلي والنهاري.
- فرط الحلولية البلازمية، نقص التوتر البولي (أقل من 200 mOsml)،
- ايجابية تصفية الماء الحر بشكل واضح: $[CIH2O = Q(\frac{UOsm}{POsm})]$ والكثافة البولية أقل من 1005 .
- يتم اختبار العطش حالياً باختبار ADH أو المينيرين Minirin من أجل استبعاد البيلة التفهه الكلوية.
- التشخيص التفريقي الرئيسي: - تعدد مرات الشرب النفسي المنشأ أو هوس الشرب potomanie.

اختيار المنع المائي (اختبار العطش):

قبل الاختبار:

- إيقاف المعالجة الحالية للبيلة التفهه قبل 24 ساعة من الاختبار (يمكن التحكم بالبيلة التفهه في هذه الفترة بإعطاء نقط أنفية من desmopressine أو lysine vasopressine حتى المساء الذي يسبق الاختبار).
- التشجيع على الشرب والتأكد من الإماهة الجيدة.
- إيقاف التدخين والكحول قبل 12 ساعة التي تسبق الاختبار وأثناء الاختبار، إيقاف الأدوية التي يعتقد بتداخلها الدوائي.
- مراقبة التوتر الشرياني.

الطريقة:

- البدء في الساعة الثامنة: الإلغاء الكامل لتناول الماء لمدة 5-8 ساعات.
- أخذ وزن المريض في الساعة الثامنة: ثم الساعة 12، 13، 14، 15، 16.
- يوقف الاختبار عندما ينقص الوزن أكثر من 3 % لأن التجفاف يؤدي لانخفاض الترشيح الكبيبي مما يؤدي نتائج خاطئة.
- تؤخذ العينات البلازمية في بداية ونهاية الاختبار ويعاير Na و k و cl و البولة كما تعاير الحلولية.
- المدة الاعتيادية للاختبار حوالي 5 ساعات.
- تؤخذ العينات البولية قبل الاختبار ثم تؤخذ كل ساعتين لمعايرة الشوارد و الحلولية u1 ,u2 ,u3 ,u4.
- يقاس حجم البول عند كل تبول.
- يمكن حساب تصفية الماء.
- يراقب الضغط الشرياني و النبض.

اختبار تحريض النبيبات الكلوية بـ ADH:

- يمكن إجراء هذا الاختبار بـ 4 طرق:

1ـ بعد الاختبار السابق:

- يحقن 10 UI فازوبرسين، عند انتهاء اختبار العطش.
- يقاس حجم البول و الحلولية البولية كل 30 دقيقة لمدة ساعتين.
- تقاس الحلولية البلازمية في النهاية وتحسب تصفية الماء و الكلور .

2ـ الطريقة الثانية:

- يسرب الساعة 8 صباحاً و لمدة 6 ساعات 500 ml سيروم سكري 5 % يحتوي 10 u من خلاصة النخامى الخلفية.
- يقاس حجم وكثافة وحلولية تبولات الساعات الست .
- تقاس الحلولية البلازمية الساعة 8 و 14 من أجل حساب تصفية الماء cl، H_2O.
- تقارن النتائج مع الفترة المرجعية (ليلة الاختبار) التي يسرب فيها 500 ml من السيروم السكري 5 % فقط.

3ـ الطريقة الثالثة :

- يعطى 15-20 ml ماء لكل kg الساعة 8 صباحاً ثم تحقن 5 u من خلاصة النخامى الخلفية تحت الجلد.
- تدرس تصفية الماء كل ساعة لمدة 4 ساعات.

4. الطريقة الرابعة:

- يعطى 15 ml ماء لكل kg الساعة 8 صباحاً ثم تعطى نقط فموية من Minirin 0.1 ml.
- تدرس تصفية الماء كل ساعة لمدة 4 ساعات.
- تقارن النتائج مع الفترة المرجعية.
- يُعَمَّم هذا الاختبار باستخدام Minirin حقناً بالطريق الوريدي بكمية µg/ml 4 أو تحت الجلد (2 µg لكل kg من الوزن الذي يتراوح بين 30-50 kg).
- توجد إمكانية لإجراء اختبار علاجي بـ Minirin بإعطائه أيضاً مرة إلى مرتان يومياً 10-20 µg/day مع حرية تناول الماء:
- يشير التأثير الإيجابي إلى البيلة التفهه المركزية.
- يميز عدم حدوث أي تأثير Minirin إلى البيلة التفهه الكلوية.

التفسير:

- حسب شروط الاختبار، يتبول الشخص العادي بولاً حلوليته أكبر من 400 mOsm/l مع صبيب بولي أقل من 0.5 ml/min و تميل الحلولية البولية إلى التضاعف في نهاية الاختبار.
- أثناء اختبار المنع المائي، تشير عدم القدرة على تركيز البول إلى البيلة التفهه: حلولية أقل 300 mOsm في نهاية الاختبار دون حدوث تناقص ملحوظ في الصبيب البولي. مع حلولية نهائية لـ $u4/P < 1.5$.
- يميز عدم تركيز البول بعد إعطاء Minirin أو الفازوبرسين إلى البيلة التفهه الكلوية (DIN) diabéte insipide nephrologique (يثبط الليتيوم التأثير الكلوي لـ ADH).
- يجب أن تسمح معايرة الـ ADH بتمييز حالتين:
  1- انخفاض ADH في البيلة التفهه المركزية
  2- ارتفاع ADH في البيلة التفهة الكلوية DIN.
- في حالة الشك بهوس الشرب، ينصح بإطالة اختبار الشرب ما أمكن.
- قد تشير الحلولية البولية التي تكون قيمتها بحدود 300 mOsm في بداية الاختبار بقوة إلى هوس الشرب.

استقصاءات حالات فرط الفازوبرسين (HVP) أو تناذر الإفراز المضطرب لـ ADH (SIADH)

- يمكن أن ينتج هذا التناذر عن إفراز هاجر ectopique لـ ADH من منشأ ورمي مثل: (السرطان الرئوي ذو الخلايا الصغيرة)، أو منشأ رئوي مثل (الاعتلال الرئوي) أو عصبي (التهاب السحايا، التهاب الدماغ) أو بعد العمل الجراحي.
- يمكن تحريض هذا التناذر بالنيكوتين أو الكاربامازيبين أو الفينكريستين (بتحريض إطلاق ADH) أو بعض مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية أو السلفاميدات الخافضة للسكر (الكلوربروباميد)،..

العلامات الموجهة:

العلامات السريرية:

- تخليط زهني، غثيان، إقياء ثم غياب المنعكس العظمي الوتري، ايجابية علامة Babinski، تخليطات ذهنية حسب شدة نقص الصوديوم الدم و التجفاف.

العلامات الحيوية:

- نقص صوديوم الدم مع نقص حلولية.
- بوال صودي يتخطى 20 µm/L، الحلولية البولية/الحلولية البلازمية أكبر من 1 .
- عند معايرة ADH يكون مرتفعاً ولكنه كثير التغير.

اختبار فرط الحمل المائي:

- ليس له استطباب حقيقي إلا في الحالات المشكوك بها.

التشاخيص التفريقية الأساسية:

- نقص صوديوم الدم الناتج عن قصور الكظر.
- البيلة التفهه المختلطة علاجياً.
- هوس الشرب الشديد مع حدوث فرط إماهة.
- فرط إفراز ADH غير متناسب مع نقص الحجم ونقص الضغط واستمراره رغم انخفاض صوديوم الدم.
- تشمع كبدي مختلط .
- قصور قلبي غير معاوض.
- حالات وذمية أخرى.

اختبار فرط الحمل المائي: التثبيط الداخلي لإفراز ADH:

- يعطى 20 ml/kg ماء لمدة 20 دقيقة الساعة 8 صباحاً ثم يجمع البول كل

ساعة لمدة 4 ساعات لقياس الحجم والحلولية البولية (أو الكثافة).

- تؤخذ العينات الدموية قبل وعند نهاية الاختبار لقياس الحلولية.

التفسير:

- يفحص هذا الاختبار التحكم الفيزيولوجي بإفراز ADH.
- في الأحوال الطبيعية، يطرح حوالي 90 % على الأقل من الحمل المائي في 4 ساعات. و تنخفض الحلولية البولية تحت 100 mOsm/kg، و تصبح تصفية الماء الحر إيجابية بشكل واضح.
- تنخفض الحلولية البلازمية لأقل من 5mOsm/l
- يمكن أن يكون لهذا الاختبار أهمية في استقصاء البيلة التفهه و تناذر SIADH.
- لا يعكس هذا الاختبار بشكل جيد الوظيفة المضادة للإدرار إلا عندما تكون وظيفة التركيز البولي طبيعية.
- يضطرب هذا الاختبار بسبب القصور القلبي أو تشمع الكبد أو قصور الكظر.

الاختبارات المتممة

اختبار تثبيط ADH:

التثبيط الفيزيولوجي،أو اختبار Carter-Robbins:

- يتحقق من استجابة ADH عند فرط الحلولية المحرض بتسريب سيروم ملحي مرتفع التوتر بتركيز 25 /1000.

الاستطباب: - استقصاء البيلة التفهه.

الفائدة:

- محدودة،لا يسمح بالتفريق بين البيلة التفهة المركزية والبيلة التفهه المحرضة أو النفسية المنشأ أو الكلوية.
- يحظر إجراؤه في حال فرط التوتر الشرياني أو الإصابة الكلوية أو القلبية أو الكبدية.

التفسير:

- في الأحوال الطبيعية ينخفض الحجم البولي على الأقل إلى النصف أثناء تسريب Nacl المرتفع التوتر وتميل تصفية الماء الحر لتصبح سلبية.
- يلاحظ ذلك أيضاً في هوس الشرب ولكن ليس في البيلة التفهة DI.

التثبيط الدوائي، اختبار الإيتانول:

- يثبط الكحول بشكل مباشر إفراز وتحرر ADH.

الاستطباب:

- تناذر SIADH.
- فرط الفازوبرسين الثانوي .

الطريقة :

- يشرب المريض 20 ml ماء لكل kg في مدة 20 دقيقة.
- يجمع البول لمدة ساعة من أجل قياس الحجم و الحلولية.
- ثم يحقن 50 g من الكحول وريدياً (محلول كحولي 50 %) في مدة 15 دقيقة ويجمع البول من جديد لمدة ساعة، تقاس الحلولية البلازمية قبل وبعد الحقن.

الشرح:

- يسمح بتميز فرط الفازوبرسين الأولي والمنتبذ (الهاجر) الغير حساس للتثبيط عن لفرط الفازوبرسين التالي لنقص الحجم الحساس للتثبيط.
- لدى الشخص الطبيعي تصبح تصفية الماء الحر إيجابية.

اختبارات تحريض ADH:

التحريض المباشر بالنيكوتين أو اختبار Garrod:

الاستطباب:

- يمكن حقن النيكوتين لاستقصاء حدة استجابة ADH إلى المحرض الدوائي في حال البيلة التفهة DI الذي تم التعرف عليها.
- يطرأ تشويش على الاختبار لدى المدخنين المعتمدين على النيكوتين.
- يمكن أن يكون تحمله سيئاً لحدوث انخفاض التوتر الشرياني الذي قد يكون أحياناً شديدة.
- إن هذا الاختبار غير مستعمل حالياً.

الفائدة: محدودة.

الطريقة:

- يعطى 20 ml ماء لكل kg صباحا الساعة الثامنة.
- يجمع البول كل 15 دقيقة لمدة ساعة من أجل قياس الحجم و الحلولية.
- تقاس الحلولية الدموية البدئية.
- بعد ساعة، يحقن 1 mg نيكوتين ممدد في 10 ml مصل فيزيولوجي عن طريق الوريد.
- يجمع البول كل ربع ساعة لمدة ساعة لقياس المعايير السابقة.

الشرح:

- لدى الشخص الطبيعي: يتبع حقن النيكوتين مباشرة إيجابية في تصفية الماء الحر مع انخفاض واضح في حجم البول.

هنا يوجد تصورين لاحتمال وجود البيلة التفهة:

- عدم حدوث استجابة = DI بيلة تفهه .
- استجابة إيجابية = DI بيلة تفهه ناتجة عوز المستقبلات الحلولية المهادية (حالة نادرة).

الصورة رقم 7 :
الاستراتيجية التشخيصية في حالة فرط الفازوبرسين الدم و البيلة التفهه :

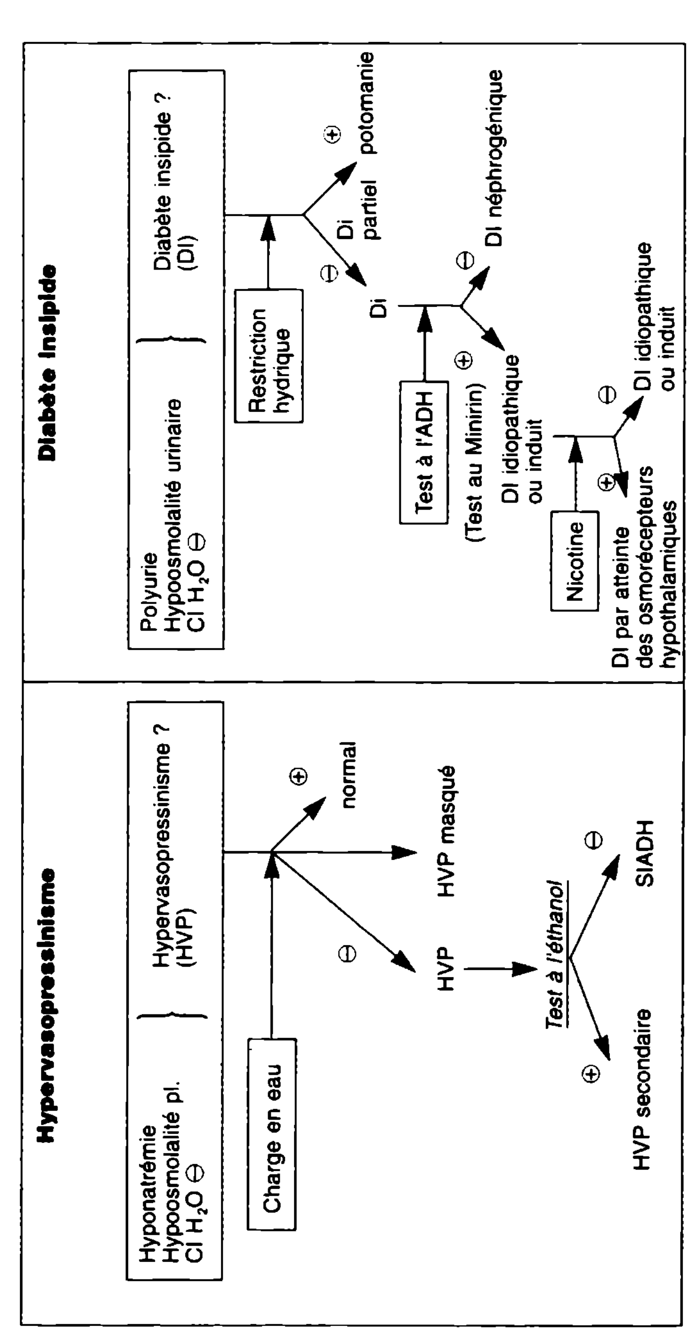


Fig. 7. – Synthèse : hypervasopressinisme et diabète insipide.

البلوغ

التسلسل الزمني للبلوغ:

- تختلف بداية البلوغ وسرعته حسب الأشخاص (العامل الوراثي) وحسب الحالة الصحية أيضاً وحالة التغذية والبيئة، يرتبط بدء البلوغ جزئياً مع تغير حساسية المهاد للكميات الضئيلة من الهرمونات الجنسية – التي تفرزها الأقناد الغير ناضجة.
- وهناك دور لا يمكن إهماله هو بدء نشاط قشر الكظر في المرحلة التي تسبق البلوغ.
- ترتبط التغيرات الشكلية في البلوغ بشكل وثيق مع العمر الفيزيولوجي للشخص (حيث يزودنا العمر العظمي بتقييم كافي).
- تحدث التطورات الشكلية في ترتيب و مراحل تمكننا من مراقبة تطور البلوغ.
- نميز 5 مراحل بحسب(الجدول III).
- يتميز البلوغ، على المستوى الهرموني، ببداية زيادة إفراز الستيروئيدات الأندروجينية ذات المنشأ الكظري (DHEAS و delta-4-androsénedione) اعتباراً من عمر 8-6 سنوات لدى الفتاة وبعد ذلك بسنة أو سنتين لدى الفتى: وهذا ما يسمى المرحلة الكظرية adrénarche.
- يلي هذا البلوغ الجزئي بلوغ المناسل: تزداد الهرمونات القندية (التستوسترون والأستراديول) تدريجياً لتصل إلى مستواها عند الراشد خلال 5 سنوات.
- أما قيم موجهات الأقناد، التي تكون مرتفعة عند الولادة، فهي تنخفض أثناء الطفولة لتعود وتزداد مرة أخرى أثناء البلوغ ، حيث يسبق ارتفاع FSH ارتفاع LH.
- إن فترة البلوغ مميزة أيضاً بحدوث تموجات يومية لموجهات الاقناد.
- إن تقييم المحتوى النخامي من موجهات الأقناد في فترة البلوغ يتم باختبار LH-RH .
  1. FSH: يزداد تدريجياً لدى الفتى أثناء البلوغ.
  2. LH: تحدث زيادة متوازية لدى الفتى والفتاة، هذه الزيادة أكثر سرعة من زيادة القيم البلازمية الأساسية لـ FSH وتشكل الإشارة الأولى للبلوغ.
- إن التلقيم الراجع الإيجابي، أي إمكانية تفريغ موجهات الأقناد بالإستراديول لدى الفتاة، يظهر في منتصف البلوغ تقريباً.
- تسمح سيترات الكلوميفين، المماثل البنيوي للأستروجينات، والتي تمارس تأثيراً راجعاً سلبياً لدى الطفل وإيجابياً لدى البالغ (بسبب انخفاض الحساسية للتلقيم الراجع المهادي-النخامي عند غير البالغين) بتقييم حالة النضج وتكامل

دور المحور المهادي النخامي بصورة دقيقة.

- أخيراً، إلى جانب التغيرات المهادية-النخامية، يحتمل وجود زيادة لحساسية الأقناد لموجهات الأقناد (عامل أساسي في البلوغ) حيث تزيد قيم FSH من حساسية الأقناد لـ LH ، مما يشرح عدم استجابة الخصيتين لـ LH أثناء قصور موجهات الأقناد النخامية.

الجدول رقم 3 : مراحل تطور البلوغ بحسب تانر Tanner

	الأعضاء الجنسية		الأشعار العانية	
	ذكور	إناث	ذكور	إناث
الطفولة	طفولية		طفولية	
ما قبل البلوغ	طفولية	آثار بروز الثدي و بداية تدرن الحلمة	زغب ما قبل البلوغ	
بداية البلوغ	بداية كبر الخصية و بداية اصطباغ كيس الصفن	الثدي واضح البروز و توسع الحلمة	أشعار قليلة رفيعة قليلة الاصطباغ على قاعدة القضيب	أشعار قليلة رفيعة قليلة الاصطباغ على طول الأشفار
البلوغ	تطاول العضو الذكري و كبر الخصيتين و كيس الصفن	كبر الثدي و توسع الحلمة بدون فاصل	أشعار أكثر اصطباغ و انفتال متواصلة مع أشعار الحوض.	
البلوغ المتقدم	تقدم تطور القضيب و اشتداد اصطباغ كيس الصفن	تبارز الحلمة و الثدي بشكل قببي	أشعار شبه بلوغية لكن المنطقة العانية مغطاة بشكل غير كثيف و لا تصل الأشعار إلى منطقة الفخذين	
النضج	الخصية ذات حجم بالغ أكبر من 16 مل	اكتمال تبارز الحلمة و الثدي	أشعار بالغة تصل إلى للفخذين لكن لا تصل إلى السرة	توزع الأشعار بشكل مثلثي
الرشد			أشعار تصل إلى السرة	

الإصابة:

توجد 4 حالات محتملة:

1ـ البلوغ المبكر:

- يتميز بظهور علامات البلوغ المفردة أو متعددة لدى الطفل الصغير.

2ـ البلوغ قبل الأوان hâtine:

- يتميز بظهور علامات البلوغ قبل عمر 8 سنوات لدى الفتاة وقبل عمر 10 سنوات لدى الفتى.

3ـ البلوغ المتأخر:

- يتميز بظهور علامات البلوغ بعد عمر 15 سنة لدى الفتاة و16 سنة لدى الفتى.
- من الصعب أحياناً تمييزه عن تأخر البلوغ البسيط.

4ـ الحالات مختلطة الجنس التي تؤلف فصلاً منفصلاً.

المعايرات الهرمونية:

في مستوى الدم:

الأستروجينات:

- بشكل خاص الاستراديول و الاسترون .

الاندروجينات :

- بشكل أساسي (DHEAS Sulfat de déhydroépiandrostérone)التي تعكس حالة نضج الكظر، و التستوسترون الشاهد على الإفراز القندي الذكري.

موجهات الأقناد FSH وLH:

- تتغير القيم الطبيعية حسب مرحلة البلوغ، عملياً.
- إن قيمهما الفيزيولوجية ضئيلة جداً أثناء البلوغ وبالتالي ليس لها أهمية إلا في حالة قصور الأقناد المحيطي.
- تقوم أهمية معايرتهما بشكل أساسي عند إجراء اختبار التحريض LH-RH.
- إن قمة LH في البداية تكون ليلية اعتباراً من المرحلة P1 ثم تصبح نهارية بعد ذلك.

القيم الطبيعية: الجداول IV و V وVI.

الجدول رقم 4 :
المعدلات البلازمية للستيرئيدوات الرئيسية خلال مراحل البلوغ الانثوية :

Tableau IV : Taux plasmatiques des principaux stéroïdes au cours de la puberté féminine (moyenne ± écart type)

	P1	P2	P3	P4	P5
Déhydroépiandrostérone sulfate (ng/ml)	353,0 ± 153,0	403,0 ± 180,0	588,0 ± 443,0	714,0 ± 398,0	995,0 ± 350,0
Déhydroépiandrostérone (ng/100 ml)	87,0 ± 75,0	356,0 ± 62,5	426,5 ± 171,8	534,4 ± 131,2	681,0 ± 293,7
Androstènedione (ng/100 ml)	33,7 ± 7,4	53,1 ± 34,0	68,6 ± 52,8	81,7 ± 45,7	92,0 ± 45,7
Estrone (pg/ml	8,1 ± 1,9	18,9 ± 2,7	27,0 ± 3,2	51,4 ± 8,1	59,4 ± 8,1
Estradiol (pg/ml)	7,3 ± 1,7	16,2 ± 3,8	29,7 ± 4,9	56,7 ± 8,1	75,6 ± 13,9
Progestérone (pg/ml)	171,8 ± 60,0	141,5 à 378,0	141,5 à 400,0	141,5 à 440,0	141,5 à 470,0
Testostérone (ng/100 ml)	10,2 ± 5,7	14,5 ± 5,1	18,0 ± 7,7	23,1 ± 10,0	27,1 ± 11,4
Dihydrotestostérone sulfate (ng/100 ml)	8,5 ± 5,7	8,5 ± 5,0	9,7 ± 2,9	15,7 ± 4,0	12,8 ± 11,4
Cortisol (µg/100 ml)	9,0 ± 6,0	9,0 ± 4,0	12,0 ± 6,0	7,0 ± 2,0	7,0 ± 2,0

* D'après Forest M.G., *in : Médecine de la Reproduction*, Flammarion, 1982.

الجدول رقم 5 :
المعدلات البلازمية للستيرئيدوات الرئيسية خلال مراحل البلوغ الذكرية :

Tableau V : Taux plasmatiques des principaux stéroïdes au cours de la puberté masculine. Étude longitudinale (moyenne ± ESM)

	P1	P2	P3	P4	P5
Déhydroépiandrostérone sulfate (ng/ml)	529 ± 98	755 ± 93	1 011 ± 111	1 268 ± 159	1 546 ± 294
Déhydroépiandrostérone (ng/100 ml)	136 ± 20	214 ± 25	239 ± 24	323 ± 38	340 ± 43
Androstènedione (ng/100 ml)	26,3 ± 3,5	32,8 ± 2,7	42,1 ± 2,9	65.2 ± 4,6	80,6 ± 8,0
Estrone (pg/ml)	33,0 ± 2,6	32,8 ± 2,0	39,1 ± 2,5	51,0 ± 4,1	49,8 ± 4,2
Estradiol (pg/ml)	8,5 ± 0,9	11,0 ± 1,2	14,2 ± 1,2	23,4 ± 2,9	24,2 ± 1,1
Progestérone (pg/ml)	139 ± 15	124 ± 9	128 ± 8	159 ± 12	129 ± 16
Testostérone (ng/100 ml)	12,1 ± 1,1	40 ± 3,0	190 ± 28	390 ± 29	462 ± 35
Dihydrotestostérone (ng/100 ml) (m ± SD)	3 ± 1,0	4 ± 2	13 ± 7	26 ± 19	45 ± 25
Cortisol (µg/100 ml) (m ± SD)	9 ± 6	9 ± 4	12 ± 6	7 ± 2	7 ± 2

* D'après Theintz G., *in : Médecine de la Reproduction masculine*, Flammarion, 1982.

الجدول رقم 6 :
القيم القاعدية الوسطية و القيم LH, FSH بعد التحريض بـ LH-RH خلا مراحل البلوغ:

Tableau VI : Valeurs moyennes basales et après stimulation par la LH-RH (100 µg/m²) de LH et FSH selon le stade pubertaire (mU/ml)*.

	Garçons				Filles			
	Basal		LH-RH		Basal		LH-RH	
Stade	LH	FSH	LH	FSH	LH	FSH	LH	FSH
1	1,1	0,8	6,1	3	0,9	1,1	3,7	9,4
2	1,2	1,8	10,8	3,1	1,2	2,6	13,3	7,8
3	1,4	1,7	14,5	3,2	2,0	2,6	24	7,2
4 }	2,1	2,2	20,6	4,7	3,4	2,7	29	8,5
5 }					2,9	2,3	20,8	5,9

* D'après Job J.C., Canlorbe P., *in* : Job J.C., Pierson M. : *Endocrinologie pediatrique et croissance*. Paris, Flammarion, 1978.

في مستوى البول:

الأستروجينات:

- بشكل أساسي الفينول ستيروئيد البولي، ذو النوعية الضعيفة.

القيم الطبيعية:

- 5 µg/24 h. في بداية البلوغ و 20-25 µg/24 h. في نهاية البلوغ لدى الفتاة.

الأندروجينات: 17- cétostéroïdes و DHAS.

17- Hydroxyprogestérone

الستيروئيدات:

موجهات الأقناد البولية:

- لها القليل من الفائدة عملياً.
- استبدلت المعايرات الحيوية الغير دقيقة بالمعايرات المناعية الشعاعية.

اختبارات التحريض:

يوجد نوعان من الاختبارات:

- اختبارات استقصاء المخزون النخامي من موجهات الأقناد.
- اختبارات تقييم الوظيفة القندية المحيطية.

اختبارات تقييم المحور المهادي-النخامي:

اختبار التحريض بـ LH-RH:

المبدأ:

- يحرض LH-RH تحرر FSH و LH بحسب مرحلة البلوغ.

التقنية:

- يحقن $100\ \mu g/m^2$ من LH-RH بالطريق الوريدي، ثم تعاير قيم LH و FSH كل 15 دقيقة لمدة 90 دقيقة.

القيم الطبيعية: الجدول VI.

الشرح:

- يترافق قصور الأقناد المحيطي مع ارتفاع قيم موجهات الأقناد في القيم القاعدية وبعد التحريض.
- نلاحظ في القصور ذو المنشأ المهادي النخامي، انخفاض استجابة موجهات الأقناد لحقن LH-RH.

اختبار الكلوميفين:

المبدأ:

- تملك أسيتات الكلوميفين تأثيرا مثبطاً للمحور المهادي-النخامي في مرحلة ما قبل البلوغ، وفي منتصف البلوغ يظهر لها تأثير راجع إيجابي.
- لذلك لا يقدم إنجاز هذا الاختبار فائدة إلا بعد منتصف البلوغ.

التقنية:

- يعطى 100 mg/j من أسيتات الكلوميفين عن طريق الفم لمدة 5 أيام.
- تعاير قيم LH و FSH و التستوسترون و الاستراديول في الأيام 3 و 4 و 5.

التفسير:

- تترافق الاستجابة الطبيعية للكلومفين (الموافقة لمرحلة نهاية البلوغ) مع ارتفاع واضح في قيم LH و FSH والستيروئيدات الجنسية مما يدل على تكامل المحور المهادي-النخامي-القندي.

اختبارات تحريض المناسل:

اختبار التحريض بـ HCG: إنه الاختبار الأساسي لدى الفتيان.

المبدأ:

- يقيم هذا الاختبار استقبالية خلايا ليديغ Leydig وقدرتها الإفرازية.
- له فائدة ضعيفة لدى الفتاة، حيث لا يخلو من الخطورة (تمزق الجريبات) .

التقنية:

- توجد بروتوكولات متعددة.
- تقوم أكثرها شيوعاً على حقن U 1500 من HCG كل يومين ومعايرة التستوستيرون في الأيام التالية للحقن الثاني والثالث.

المتغيرات:

- 6 حقن U 1500 أو U 2000 من HCG أو حقنة U 5000 من HCG.
- تسمح الاختبارات القصيرة بتقييم استقبالية خلايا ليديغ بالشكل الأفضل، في حين أن الاختبارات الطويلة تقيم المقدرة الإفرازية.

القيم الطبيعية:

الجدول رقم 7 : القيم القاعدية و التحريضية للتستستيرون بعد التحريض بـ HCG خلال مراحل البلوغ :

l'HCG (3 x 1 500 UI) selon le stade pubertaire du garçon*.

Stade	Testostérone ng/ml	
	basale	après HCG
1	0,10 (0,05 - 0,60)	3,4 (1,6 - 8,5)
2	0,65 (0,20 - 1,95)	7,4 (2,4 - 18,5)
3	1,90 (0,82 - 4,00)	9,1 (4,7 - 17,5)
4	2,90 (1,1 - 5,2)	9,7 (5,7 - 17,5)
5	4,70 (1,2 - 8,0)	10,3 (8,5 - 12,0)

* D'après Canlorbe et coll., *Ann. Pédiat.* (Paris) 1974, *50*, 13.

التفسير:

- يسمح هذا الاختبار بشكل أساسي بتأكيد تكامل الوظيفة القندية المحيطية.
- يترافق قصور الأقناد المحيطي مع استجابة أقل من 2 ng/ml في جميع الحالات.
- يجب الانتباه عند تفسيرنتائج هذه الاختبارات بسبب احتمال انخفاض استقبالية المناسل في حال غياب FSH. في هذه الحالة تفضل الاختبارات الطويلة (7 حقن HCG) بتمييز الاختلاف (بين القصور المحيطي أو المركزي).

اختبار التثبيط:

المبدأ:

- يؤدي إعطاء المشتقات البروجسترونية إلى تناقص قيمة موجهات الأقناد والستيروئيدات القندية.

التقنية:

- يعطى الـ Fluoxymestérone بجرعة 5 ng/m^2 كل 24 ساعة لمدة 10 أيام.
- تعاير الموجهات القندية والستيروئيدات القندية في اليوم العاشر.
- عملياً، يقدم هذا الاختبار القليل من الفائدة وقليلاً ما يستعمل.

الخلاصة

تأخر البلوغ وقصور الأقناد:

- لا يجب أن نتكلم عن تأخر البلوغ إلا بعد عمر 15 سنة لدى الفتاة و16 سنة لدى الفتى،
- المشكلة الأساسية هي في تمييز التأخر البسيط للبلوغ عن قصور الأقناد، كما يجب تحديد مستوى الإصابة محيطي أم مركزي (مهادي-نخامي).
- يجب البحث بداية عن وجود عوامل خارجية أو طارئة مثل : سوء التغذية، أو قصور الدرق، أو قصور معزول في هرمون النمو، أو سمنة، أو مرض مزمن مرافق.
- إن أقل إجراء يمكن أن نقوم به في حال عدم وجود أي إشارة للبلوغ بدءاً من عمر 13 سنة ونصف لدى الصبي و12 سنة لدى الفتاة هو دراسة سرعة النمو والعمر العظمي والنمط الوراثي و صورة شعاعية للسرج التركي.
- يبرر عدم وجود توافق بين العمر العظمي ومستوى نضج الصفات الجنسية إجراء استقصاءات غدية أكثر عمقاً وأطول مدة.
- ليس لمعايرة موجهات الأقناد البلازمية والبولية أي أهمية إلا في حال تخطي عمر البلوغ بشكل كبير.
- يقترح إجراء اختبار التحريض بـ LH-RH لدى الجنسين واختبار بـ HGC لدى الذكور.

لدى الصبي:

- يتجلى قصور المناسل المحيطية بزيادة قيم LH وFSH.
- نادراً ما يكون السبب سوء تشكل قندي.
- يسمح اختبار التحريض بـ HCG بالتشخيص التفريقي بين عدم وجود

الخصيتين الذي يتميز بغياب كامل للاستجابة وبين اختفاء الخصيتين (الخصى الهاجرة) الذي يتجلى بالاستجابة الضعيفة التي تبرر التدخل الجراحي.

- يستطب إجراء النمط الصبغي الوراثي caryotype في جميع الحالات.
- إن المشكلة الأساسية هي تمييز تأخر البلوغ البسيط عن قصور موجهات الأقناد.
- يكون قصور موجهات الأقناد جلياً عندما يحدث في إطار القصور النخامي (الورمي أو الاعتلالي).
- يصعب تأكيد تأخر البلوغ المركزي في حالة قصور موجهات الأقناد المفرد و إن من العناصر الموجهة للتشخيص : هي اشتراك فقدان حاسة الشم مع اختفاء أو هجرة الخصيتين لدى الصبي مع قيم منخفضة للتستوسترون و موجهات الأقناد واستجابة معدومة أو ضعيفة للتحريض بـ LH-RH.
- يتميز تأخر البلوغ في أغلب الحالات بارتفاع طفيف و ضئيل في التستوسترون و DHEAS طبيعي بالنسبة للعمر وقيمة LH تزيد على FSH واستجابة مقبولة لـ LH بعد التحريض بـ LH-RH بينما تكون استجابة FSH للتحريض غالباً ضعيفة .
- إن استجابة المناسل أثناء اختبار HCG ضعيفة غالباً لدى الأطفال المصابين بقصور موجهات الأقناد بينما تكون هذه الاستجابة طبيعية دائماً عندما يتعلق الأمر بتأخر بسيط في البلوغ.
- يبقى التمييز بين الإصابة النخامية عن الإصابة المهادية صعباً غالباً، ويتطلب ذلك استخدام التحريض المديد بـ LH-RH الذي يؤدي في حال الإصابة المهادية إلى استجابة متأخرة لـ LH و FSH .

لدى الفتاة:

- تتجلى الإصابة الأقناد المحيطية بزيادة هامة في قيم الموجهات القندية وانخفاض قيم الاستراديول.
- الإصابة بسوء التصنع للأقناد تصادف في تناذر تورنر Tunner الذي يمكن تشخيصه بسهولة عن طريق دراسة النمط الصبغي.
- يتم التشخيص التفريقي بين التأخر البسيط للبلوغ وقصور الأقناد الناتج عن قصور موجهات الأقناد، كما هو الحال لدى الفتى بمعايرة القيم الدموية والبولية لموجهات الأقناد القاعدية وبعد التحريض بـ LH-RH.
- يمكن أن يكون اختبار الكلوميفين هاماً لدى المرضى الذين يمرون بالمرحلة الرابعة من البلوغ P4.

البلوغ المبكر: يمكن أن يكون مثلي الجنسي أو متخالف الجنس.

البلوغ متوافق الجنس Isosexuelle:

لدى الفتاة:

- يقوم التشخيص قبل كل شيء على فحص الحوض ومعايرة موجهات الأقناد والأستراديول.
- يوجه وجود كتلة حوضية إلى ورم اغتذائي في حال زيادة موجهات الأقناد.
- يوجد 3 احتمالات في حال كان الفحص النسائي طبيعياً:

نضج عظمي متأخر: يستبعد قصور الدرق.

حال كان العمر العظمي طبيعياً:

- تدعو القيم الطبيعية لـ 17- cétostéroïdes والاستراديول إلى الحديث عن علامات بلوغ معزول ذاتي مجهول السبب الذي لا تستدعي سوى المراقبة البسيطة. في حين أن الزيادة يجب أن تدعونا للشك ببلوغ فيزيولوجي بادئ أو كظري adrénarche مبكر.

نضج عظمي متقدم:

- يدل على ورم مفرز للاستروجين أو بلوغ مبكر حيث من الملائم تحديد طبيعته إذا كان مجهول السبب أو مرتبطاً مع ورم مهادي نخامي.

لدى الفتى: توجد حالتان محتملتان:

- يترافق البلوغ المبكر مع خصى غير ناضجة و إن السبب الأكثر شيوعاً هو **فرط تنسج الكظر الخلقي أو الورم الكظري** الذي يتميز بتسارع النضج العظمي وارتفاع 17- cétostéroïdes.أو مع سبب مرضي ناتج عن **المعالجة الدوائية** (تناول الستيروئيدات الإبتنائية).
- وجود خصية بالغة في جانب واحد (يتوافق ذلك في أغلب الحالات مع ورم خصوي يتميز بقيم مرتفعة لـ 17- cétostéroïdes) .
- يجب استبعاد قصور الدرق في حال تأخر العمر العظمي .
- يدعو العمر العظمي الطبيعي أو المتقدم إلى الشك ببلوغ مبكر حقيقي، و يجب تحديد سببه: ورم مهادي-نخامي أو ورم مفرز لـ LH أو بلوغ مبكر مجهول السبب نادر لدى الفتى.

البلوغ متخالف الجنس Hétérosexuelle:

- حيث يسيطر فرط تنسج الكظر الخلقي وأورام الكظر لدى الفتاة.
- لن نتطرق هنا لمشاكل الخنوثة الكاذبة.

مبحث الذكورة Andrologie

الأندروجينات

- ذات بيئة ستيروئيدية.
- تحث وتحافظ على استمرار تطور الخصائص الأولية والثانوية الذكرية ويترأسها التستوستيرون.

الإفراز:

لدى الرجل:

- تفرز خلايا ليديع في الخصيتين التستوستيرون و-4-dalta androsténedione.

لدى المرأة:

- يفرز المبيض طلائع أندروجينية لاصطناع الأستروجينات ومنها androsténedione الذي يمكن أن يتحول محيطياً إلى التستوستيرون.

لدى الجنسين:

- تفرز الأندروجينات من المنطقة الشبكية في قشر الكظر بشكل sulfate de déhydroépiandrostérone أو (S.DHA).

نقله:

- يرتبط التستوستيرون في البلازما بالبيتا غلوبيولين: (Testostéronbinding (TeBG = globuline أو (SBP =Sex binding protein).
- في الخصية ترتبط طلائع تستوستيرونية مع بروتين نوعي آخر تفرزه خلايا سيرتولي وهو ABP مؤمناً بذلك تركيزاً مرتفعاً أكبر بـ 10 مرات عن تركيزها في البلازما تقريباً و ذلك ضروري جداً لاستمرار توالد النطاف.

التقويض:

- كبدي أو خارج الكبد في الأعضاء المستهدفة حيث ينخفض تركيزه فور دخوله إلى الخلايا بتأثير alpharéductase– 5 ويتحول إلى مركب dihydrotetostérone المستقلب الأكثر فعالية من التستوستيرون بثلاث مرات وهو الوحيد القادر على الارتباط بالمستقبلات.

التنظيم:

- بواسطة موجهات الأقناد LH و FSH وبواسطة الإنهيبين(المثبطة) .

الصورة رقم 8 : تنظيم افراز الاندروجينات :

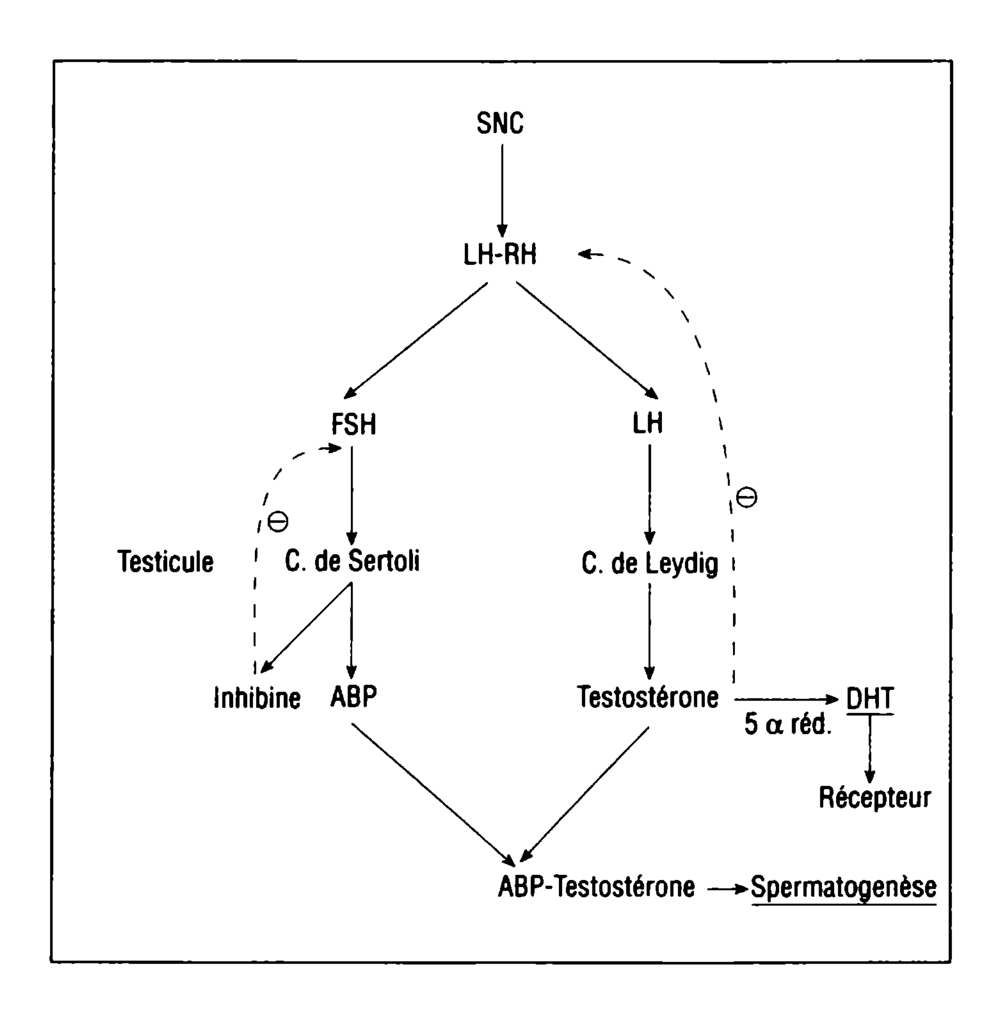
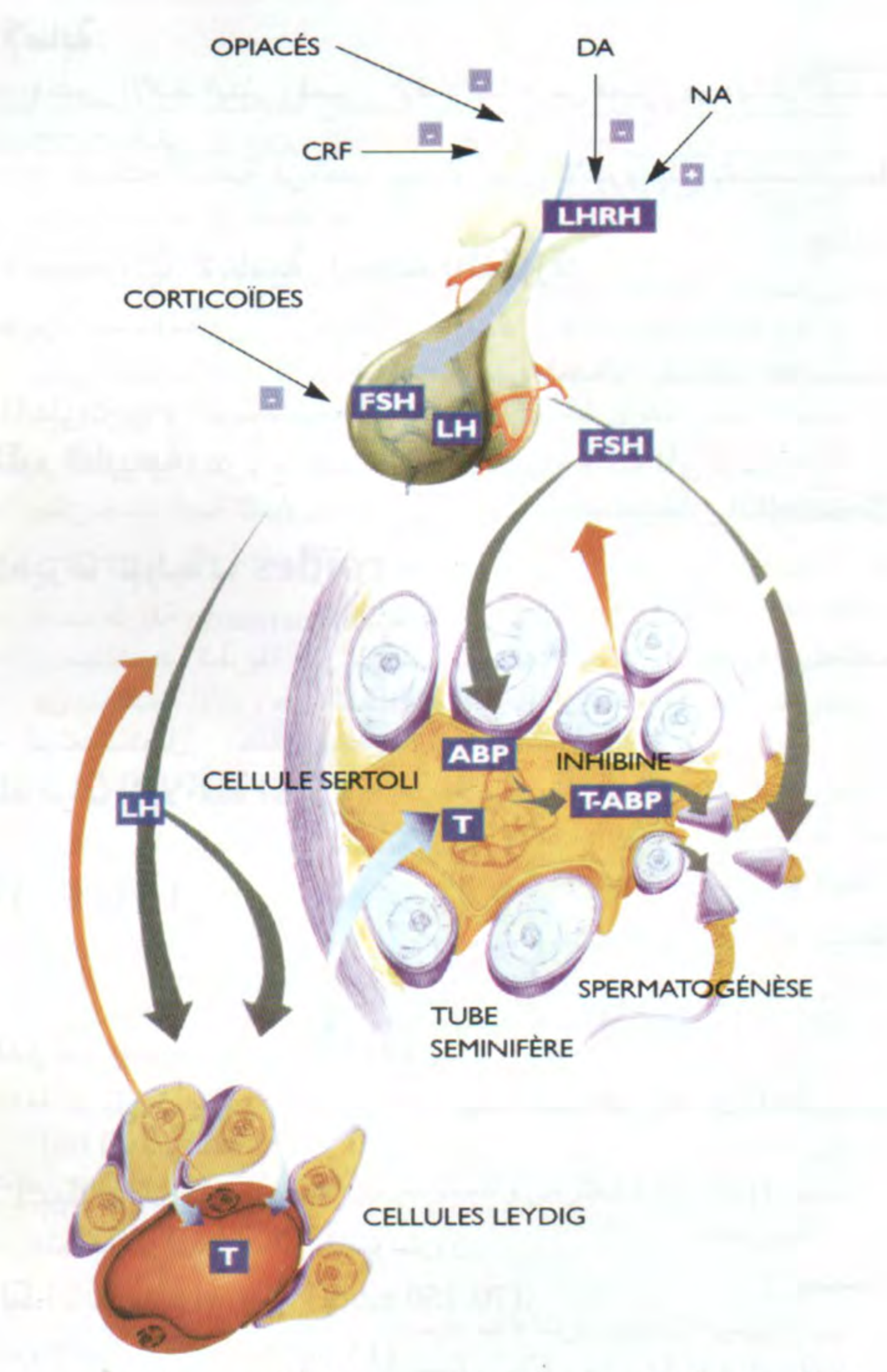


Fig. 8. – Contrôle de la sécrétion des androgènes



تنظيم عمل المحور المهادي – النخامي - الخصوي

الإصابة:

- قصور الأقناد البدني وقصور الأقناد الناتج عن قصور موجهات الأقناد ذو منشأ مركزي.
- إن المشكلة الأساسية هي تحديد مستوى العوز الأندروجيني باستقصاء وظيفة خلايا ليديغ وطرق التحكم بها.

الاستقصاءات الأساسية: المتعلقة بالذكورة:

معايرة التستوسترون:

- يعاير التستوسترون بطريقة RIA بعد سحب العينة وريدياً على أنبوب جاف على الريق أو أنبوب مضاف إليه الهيبارين.

القيم الطبيعية: تتراوح القيم البلازمية بين 3-8 ng/ml لدى الرجل.

- يمكن حساب قيمة التستوسترون الحر مقارنة مع التستوسترون الكلي TeBG.

المعايرات البولية لـ 17ـcétostéroïdes:

- حسب طريقة zimmermann: تتطلب جمع بول 24 ساعة.
- إن سيئات هذه الطريقة أكثر من حسناتها لأنها تفتقر إلى النوعية حيث تخلط بين مستقلبات الأندروجين الخصوية و الكظرية.
- لم تعد تستعمل.

المعايرات البلازمية الأخرى:

- لها دور في الاستقصاءات المتعلقة بالذكورة.

FSH وLH:

- في فترة الفعالية الجنسية، تزيد قيمة LH عن FSH (1.5-9 mU/ml=FSH و 2-11 mU/ml=LH).

الدي هيدروتستوسترون (DHT):

- يعاير DHT ضمن البلازما و هو يمثل المستقلب الكبدي للتستوسترون (18-45ng/100 ml).

17ـبيتااستراديول:

- تنتجه خلايا لايديغ بتحليق التستوسترون.

دلتاـ4ـاندروستيئوديون: (70-150 ng/dl).

البرولاكتين .(أقل من 15 ng/dl)

التفسير:

- عند تفسير النتائج يجب أن يأخذ في الحسبان التموجات السريعة للتراكيز الهرمونية وتغيرات الارتباط البلازمي و التي يمكن حذفها بالاستقصاءات السريرية وخاصة بالاختبارات الديناميكية.

النتائج:

- في قصور الأقناد، ينخفض التستوسترون أقل من (3 ng/ml) ويترافق بارتفاع قيمة موجهات الأقناد عندما يكون قصور الأقناد ذو منشأ محيطي أو بانخفاض موجهات الأقناد إذا كان السبب مركزياً.
- عندما لا تتعلق شكوى الخصيتين إلا بإنتاج النطاف، يكون التستوسترون و LH طبيعيان و FSH مرتفعاً.

الاستقصاءات الديناميكية:

- تتعلق في جميع الحالات باختبارات التحريض التي تنفذ على 3 مستويات:

- التحريض غير المباشر للمهاد بالكلوميفين.
- التحريض المباشر للنخامى بـ LH-RH.
- التحريض المباشر لخلايا ليديغ بـ HCG.

يوجد استطباب واحد: هو قصور الأقناد

- تنجز هذه الاختبارات لدى المريض الذي لم يتناول أي معالجة مركنة أو مضادة للقلق أو مهدئة للأعصاب أو fortiori هرمونية.

اختبار ستيرات الكلوميفين:

المبدأ أو البروتوكول:

- إن ستيرات الكلوميفين Clomid® هي استروجين ضعيف يحرض إفراز LH-RH في مستوى المهاد بشكل مباشر ويقاوم التلقيم الراجع السلبي الذي يمارسه التستوسترون.
- يقوم الاختبار على تناول مضغوطة 50 mg من الكلوميد مرتان يومياً لمدة 7 أيام.
- يعاير FSH و LH البلازمي والتستوسترون قبل الاختبار وفي اليوم الخامس والثامن بعده.

التفسير:

- تبرز إيجابية الاختبار بارتفاع قيم موجهات الأقناد والتستوسترون (+% 50).
- يبدأ ارتفاع LH في اليوم الثاني والتستوسترون في اليوم السادس.
- يسمح الاختبار بتأكيد تكامل المحور المهادي-النخامي-الخصوي.
- يشير عدم استجابة FSH و LH إلى قصور الأقناد المركزي دون أن نتمكن

من تحديد مستواه المهادي أو النخامي (حيث لا نستطيع معايرة LH-RH بسهولة).

- لا يصبح المهاد مستقبلاً فيزيولوجياً لتحريض الكلوميفين إلا اعتباراً من النصف الثاني للبلوغ.
- لا يمكن إجراء هذا الاختبار لدى الأطفال.

اختبار LH-RH:

المبدأ:

- يحرض الهرمون المهادي (Stimu-LH) LH-RH الإفراز الفيزيولوجي النخامي من الحاثات القندية FSH و LH.
- يسمح هذا الاختبار بالتمييز بين قصور الأقناد ذو المنشأ المهادي أو النخامي.
- إضافة لذلك فهو يؤكد بسهولة (بتطبيق آلية التلقيم الراجع) قصور الأقناد المحيطي، وبالتالي فهو يشكل استقصاءاً كاملاً لوظيفة المناسل يُوخذ به في المقام الأول.

البروتوكول:

- يحقن 100-50 µg من LH-RH في الزمن 0 للاختبار بالطريق الوريدي المباشر.
- يعاير FSH و LH في الأزمنة 0، -15، +30، +60، +90، +120 دقيقة.
- تستقصي جرعة µg 50 من LH-RH المخزون النخامي من FSH و LH القابل للتحريك مباشرة.
- تستقصي جرعة µg 100 المخزون النخامي وكذلك قدرة اصطناع موجهات الأقناد.

التفسير:

- يفسر الاختبار بتغيرات FSH و LH البلازميان خلال الساعتين التاليتان للحقن الوريدي.
- **لدى الشخص الطبيعي**: توجد قمة لإفراز موجهات الأقناد تحدث حوالي الدقيقة 30 بعد حقن LH-RH في حال الاستجابة المبكرة، و تحدث في الدقيقة 60 في حال الاستجابة المتأخرة مع استجابة LH تكون دائماً أكثر قوة (2-3) مرات من استجابة FSH.
- **في حالة قصور الأقناد ذو المنشأ المهادي**: يحرض LH-RH النخامى ويزداد إفراز موجهات الأقناد تدريجياً إنطلاقاً من قيم منخفضة.
- **في حالة قصور الأقناد ذو المنشأ النخامي**: ليس للحقن أي تأثير، كما لا تتغير قيم FSH و LH وتبقى منخفضة.

- **في حال قصور الأقناد المحيطي**:
1. لا يمارس التستوسترون التلقيم الراجع السلبي في مستوى المهاد.
2. تكون قيم FSH و LH القاعدية مرتفعة وتستجيب بشكل قوي للتحريض.
- **قد يحدث تفارق في الاستجابة**:
- قصور معزول في LH (تناذر المخصيّ الخصيب) أو في FSH.
- قيم FSH مرتفعة مع استجابة قوية لـ FSH للتحريض بـ LHRH(يكون LH طبيعياً) كما في إصابة الأنابيب الخصوية يترافق مع قصور لخلايا سرتولي في إفراز الإنهيبين.

اختبار تحريض الخصيتين بـ HCG:

- إن HCG حاث قندي مشيمي بشري يستحصل عليه من خلاصة بول الحوامل.
- يملك فعالية مشابهة لـ LH في مستوى خلايا ليديغ، لذلك فهو يسمح باستقصاء استجابة الخصيتين للتحريض الفيزيولوجي المباشر.
- يسمح هذا التشخيص بتمييز قصور الخصيتين البدئي عن قصور الأقناد الناتج عن الأسباب الأخرى.

يوجد لدينا بروتوكولان:

الاختبار القصير:

المبدأ:

- يؤدي الحقن المفرد لـ HCG إلى استجابة طبيعية ثنائية الطور.
- إنه اختبار قصير وسريع وهو ممكن لأن حقن HCG يؤدي لإشباع المستقبلات خلال فترة 48 ساعة تحت تأثير التحريض الأعظمي.

البروتوكول:

- يعاير التستوسترون البلازمي و الاستراديول و 17-هيدروكسي تستوسترون ثم يحقن 5000 uI من HCG بالطريق العضلي الساعة 8 صباحاً.
- تؤخذ العينات لإجراء نفس المعايرات في الأزمنة (بعد 4 ساعات، 24 ساعة، 72 ساعة بعد الحقن.)

النتائج:

- يرتفع التستوسترون في الساعة 4 و 72 (تتضاعف مرة ونصف في الساعة 4 ومرتين في الساعة 72).
- يتضاعف الاستراديول و 17-هيدروكسي بروجسترون 3 مرات بعد الساعة 24 .

التفسير:

- عند الإصابة بقصور الأقناد الناتج عن قصور موجهات الأقناد، تغيب قمة التستوسترون في الساعة الرابعة ولكن تكون الاستجابة المتأخرة في الساعة 72 طبيعية.
- يلاحظ الغياب الكامل للاستجابة في حالات عوز موجهات الأقناد مع خصى مخفية وFSH غير قابل للمعايرة وهذا بالطبع في قصور الأقناد البدني.

استثناء وحيد:

- قد يحدث في قصور الأقناد ذو المنشأ المركزي والحاصل منذ فترة طويلة أن لا تستجيب الخصيتان، الموضوعتان في حالة الراحة منذ وقت طويل. للتحريض الأول.

الاختبار القياسي:

- في اليوم الأول J1 يعاير التستوسترون (والاستراديول) ثم يحقن في اليوم J1 وJ3 و J5 HCG 1500 uI عضلياً يعاير التستوسترون والاستراديول في J6.
- التفسير: يفسر هذا الاختبار على أساس متغيرات التستوسترون البلازمي.
- في قصور الأقناد ذو المنشأ المركزي-المهادي النخامي- تستجيب الخصيتان للتحريض بـ HCG بارتفاع ملحوظ في قيم التستوسترون
- في قصور الأقناد البدئي-المحيطي- يكون التحريض غير فعال ولا يتغير التستوسترون.

حالتان خاصتان:

1ـ الأورام الخصوية لخلايا ليديغ:

- تتميز بارتفاع هام في فعالية aromatase.
- يتجلى التحريض بـ HCG، في هذه الحالة، بشكل أساسي بارتفاع قيم الاستراديول، حيث يتحول التستوسترون مباشرة في مكانه إلى استروجين.

2ـ لدى الطفل:

- يسمح هذا الاختبار بالتشخيص التفريقي بين الخصى المخفية (أو هجرة الخصيتين) وغياب الخصيتين.
- في الحقيقة، يكون الاختبار إيجابياً في حال وجود نسيج خصوي ويؤدي إلى استجابة التستوسترون.

الجدول رقم 8 : استقصاءات قصور المحور القندي الذكري :

Tableau VIII. – Exploration d'un hypogonadisme mâle

		Insuffisance testiculaire primitive	Insuffisance hypophysaire	Insuffisance hypothalamique
FSH, LH Testostérone		↗ ↘ (< 3ng/ml)	↘ ↘	↘ ↘
Médicament	Son action sur :			
Clomid	gonadotrophines testostérone	+ –	– –	– –
LH-RH	gonadotrophines	++	–	+
HCG	testostérone	–	+	+

معايرة السائل المنوي

- تستقصى الوظيفة الخارجية الإفراز للخصيتين بمعايرة السائل المنوي.

البروتوكول:

- يجمع السائل المنوي في المخبر، بعد فترة امتناع عن العمل الجنسي لمدة 3 أيام، بالاستمناء.

تتضمن دراسة النطاف ثلاثة معايير رئيسية:

- التركيز: العدد/مل.
- الحركية: النسبة المنوية للأشكال المتحركة وتقييم الحركة بالنسبة للزمن.
- الحالة الطبيعية: النسبة المئوية للأشكال الشاذة و تنوع الشذوذات.
- دراسة وجود الراصات بإجراء الدراسة مناعية.

الدراسة الكيميائية الحيوية للسائل المنوي:

تبحث عن علامات إصابة الغدد الملحقة بالجهاز التناسلي مثل :

1. انخفاض قيمة الفوسفات الحمضي في إصابات البروستات.
2. انخفاض قيمة الفركتوز في إصابات الحويصلات المنوية.
3. انخفاض قيمة الكارنيتين في إصابات البربخ.

الدراسة الجرثومية:

- تبحث عن التهاب عند زيادة الكريات البيض عن 10^6/ml وزيادة عدد الجراثيم عن 3000 في الـ ml .

الدراسة المناعية:

- يجب أن يحث وجود راصات عفوية أو في حال وجود رضوض الخصية المتكررةعلى البحث عن وجود أضداد مثبتة على الحيوانات المنوية أو في السائل المنوي.

أداء السائل المنوي:

- يدرس الاختراق باختبار Hühner (في مرحلة ما بعد الجماع).
- يكون الاختبار إيجابياً عندما تتمكن النطاف من الهجرة عبر مخاطية العنق (في الفترة ما قبل الإباضة).

اختبار الاختراق في الزجاج:

- **مفضّل:** توضع النطاف في مخاطية العنق الشاهدة أو مخاطية الشريك التي تجمع في اليوم 12 أو 13 من الدورة.
- يسمح بمعرفة مسؤولية النطاف أو مسؤولية المخاطية في حال العقم.

- يفيد في حالة النطاف التي يفترض أنها طبيعية ولكنها غير مخصبة وحالة وجود راصات أو وهن الحيوانات المنوية .

الإصابة:

- توجد حالتان في دراسة العقم البشري:

1. **غياب الحيوانات المنوية Azoospermie (الغياب الكامل للنطاق)**: تسمح المعايرات الهرمونية بتمييز :

أ - غياب الحيوانات المنوية الإطراحي: (وضع هرموني طبيعي).

ب – غياب الحيوانات المنوية الإفرازي: (قصور الأقناد مركزي أو محيطي).

2. **oligoasthénospermie (عدم الكفاية العددية)** :

أقل من 30 10^6 ml ، حركة ضعيفة، زيادة عدد الأشكال الشاذة.

الجدول رقم 9 : تحليل النطاف الطبيعي :

Tableau IX : Spermogramme normal
Recueil au laboratoire après trois jours d'abstinence

		Valeurs normales	Terminologie des anomalies
Spermogramme :			
	Volume	2-6 ml	< 2 : hypospermie ≥ 6 : hyperspermie 0 : aspermie
	pH	7,5-7,9	
	Numération	30 à 200 millions/ml	< 20 : oligozoospermie ≥ 200 : polyzoospermie 0 : azoospermie
	Mobilité :	Nombre de spermatozoïdes mobiles ≥ 50 % après 1 h.	< 50 % : asthénospermie
	Vitalité :	Nombre de spermatozoïdes vivants ≥ 50 %, en général 90 %	< 50 % : nécrospermie
	+ Appréciation de la viscocité, recherche de cellules rondes, d'agglutinats spontanés, d'IgA		
Spermocytogramme :			
	Pourcentage de formes normales	≥ 60 %	< 60 % : tératospermie
	+ Détail des anomalies (tête, pièce intermédiaire, flagelle).		
Biochimie du liquide séminal :			
	Phosphatase acide	400-1 000 U/ml	
	Protéines	50-110 ng/ml	
	Fructose	1-6 g/l	
	Carnitine	≥ 250 nmoles/éjaculat	

الصورة رقم 9 : استقصاء حالة انعدام النطاف :

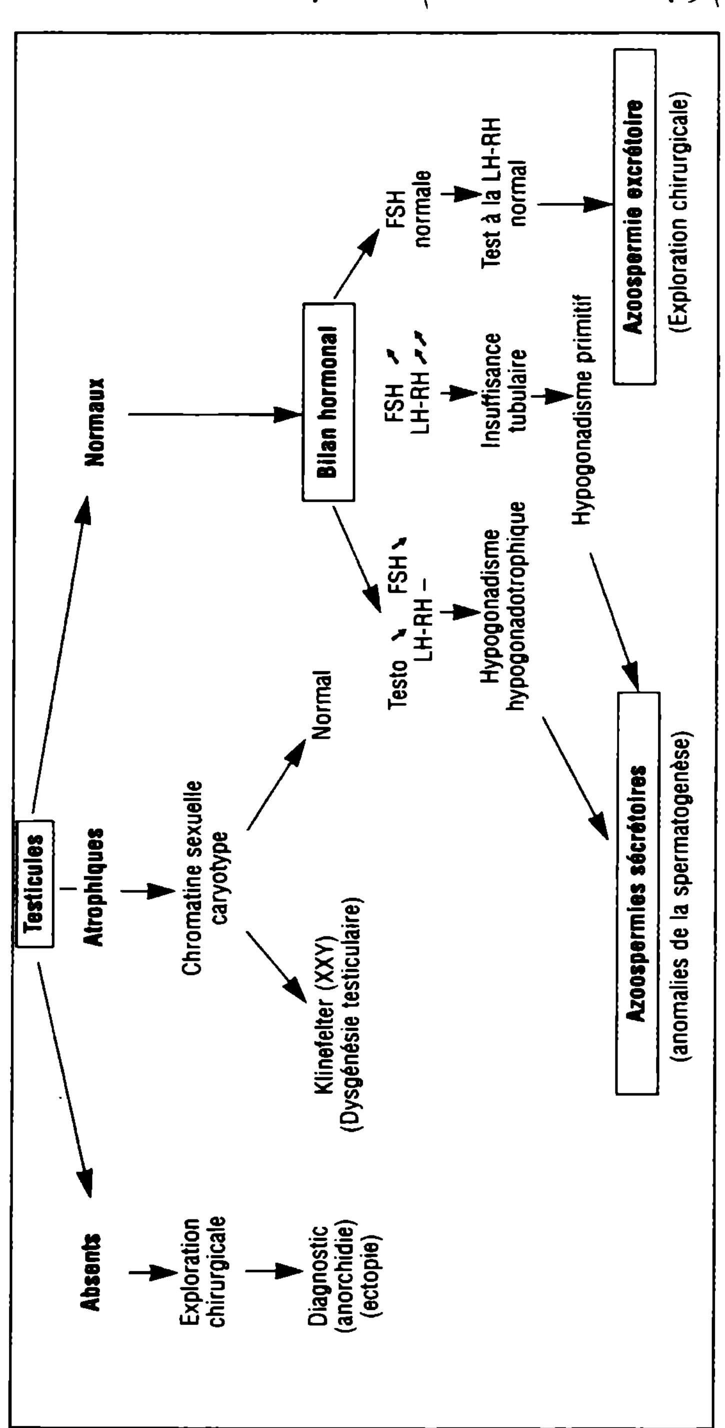


Fig. 9. – Exploration d'une azoospermie

خزعة الخصية Biopsie Testiculaire

- لقد تقلص إجراؤها كثيراً بعد تطور المعايرات الهرمونية لموجهات الأقناد.
- يكفي إجراء اختبار LH-RH لتحديد المرحلة التي توقف عندها توليد النطاف.
- في الواقع، يترافق كل انخفاض في أعداد سلائف النطاف إلى ما دون 6 لكل أنبوب بزيادة واضحة في FSH.
- في حالة غياب الحيوانات المنوية، تسمح المعايرات الهرمونية الأساسية أو المحرضة بتمييز الأشكال الإطراحية عن الإفرازية .
- غالباً ما يكون السبب المرضي في تشارك (عدم الكفاية العددية للنطاف مع FSH مرتفع) هو خصوي (بدئي).

معطيات قراءة الخزعة:

1. كمية و حجم اصطناع النطاف .
2. إصابة الأنابيب المنوية.
3. هيئة و مظهر الأغشية .
4. حالة النسيج الخلالي.

الاستطباب:

- يوجد استطباب واحد مهم هو غياب النطاف مع FSH مرتفع حيث تسمح خزعة الخصية BT بإثبات وجود تثبيط في نضج النطاف في مرحلة سلائف النطاف أو في مرحلة الانقسام المنصف.
- أما في حالة عدم الكفاية العددية للنطاف مع FSH طبيعي فتكون الخزعة غالباً دون فائدة .
- تجرى خزعة الخصية BT أثناء التداخل الاستقصائي الجراحي لمعالجة العقم لما له من قيمة تشخيصية.

الصورة رقم 10 : استقصاء قلة ووهن النطاف :

الصورة رقم 11 : استقصاء حالة الضعف الجنسي :

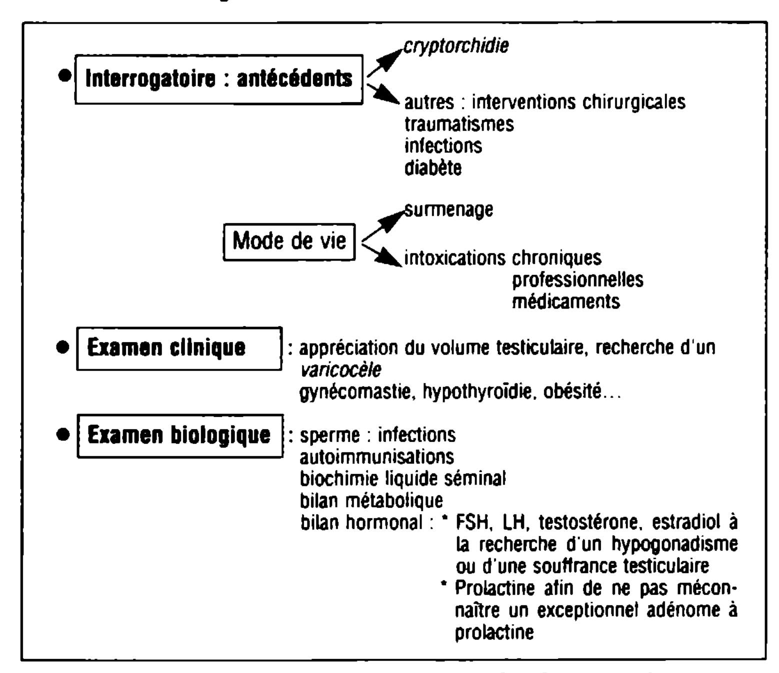


Fig. 10. – Exploration d'une oligoasthénotératospermie

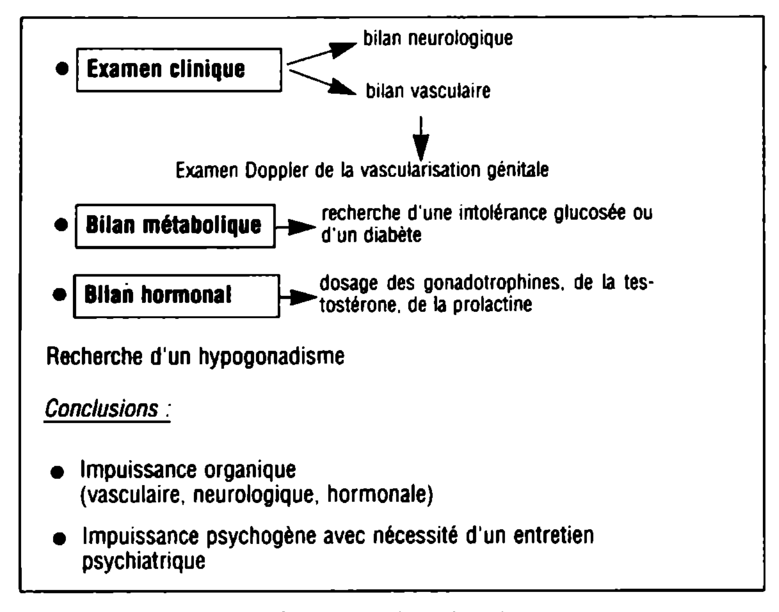


Fig. 11. – Exploration d'une impuissance

استقصاء العجز الجنسي

- غالباً جداً ما يكون العجز الجنسي نفسي المنشأ، ولكن من الخطأ إرسال المريض إلى طبيب نفسي دون إجراء بعض الفحوص من أجل استبعاد السبب العضوي الذي يكون أحياناً قابلاً للشفاء.

التثدي

استقصاءات الغدد الصم:

- تكشف عن وجود إصابات قد تكون ناتجة عن (ورم خصوي، ورم كظري، سرطان قصبي، ......) أو بكل بساطة عن اضطراب نفسي.
- يجب استقصاء كل حالة تثدي و معرفة السبب الكامن وراءها.
- عند التأكد من التثدي بالفحص السريري و الشعاعي mamography، يجب أن يُتَمَّم ذلك بالاستجواب (قصة تناول أدوية) و دراسة الحالة السريرية (تشمع الكبد، قصور المناسل، قصور الدرق، سوء التغذية،...).
- إن أغلبية حالات التثدي ذات منشأ مجهول السبب أو دوائي (الاستروجينات، السبيرونولاكتون، الألفاميتيل دوبا، الديجيتالين، السيميتيدين، المهدئات ومضادات الاكتئاب، حاثات الاقناد وحتى الأندروجينات حيث يعتقد بأنها تتحول إلى استروجينات).

تجرى الاستقصاءات الهرمونية للتثدي بحسب المعطيات السريرية:

- أحادي الجانب أم ثنائي الجانب، قبل البلوغ أم بعد البلوغ ، قصور مناسل واضح أو غير واضح.
- يجب استبعاد تناذر Klinefeter بإجراء النمط الصبغي، ومعايرة LH و FSH (↑).
- تتطلب اضطرابات الشبق (العجز الجنسي، قصور المناسل،...) دراسة (17-بيتا استراديول، البرولاكتين، التستوسترون، موجهات الأقناد،..).
- يبرر فرط البرولاكتين إجراء الاستقصاء النخامي الكامل.
- يوحي تدني الحالة العامة إلى وجود التناذر الورمي: (معايرة الاستروجينات و bêta-HCG).

أورام الخصية:

- تتطلب دراسة كلاً من ($17\text{-beta-}E_2$ التستوسترون، التحريض بـ HCG مع معايرة $17\text{-beta-}E_2$)، مع أهمية إجراء تصوير الخصية بالإيكوغرافي.

قسم أمراض النساء GYNÉCOLOGIE

الاستقصاءات الغدية الصماوية في أمراض النساء:

- يعتمد إجراء الاستقصاءات الهرمونية على معرفة و فهم طبيعة الإفرازات الهرمونية.

الإفرازات الهرمونية:

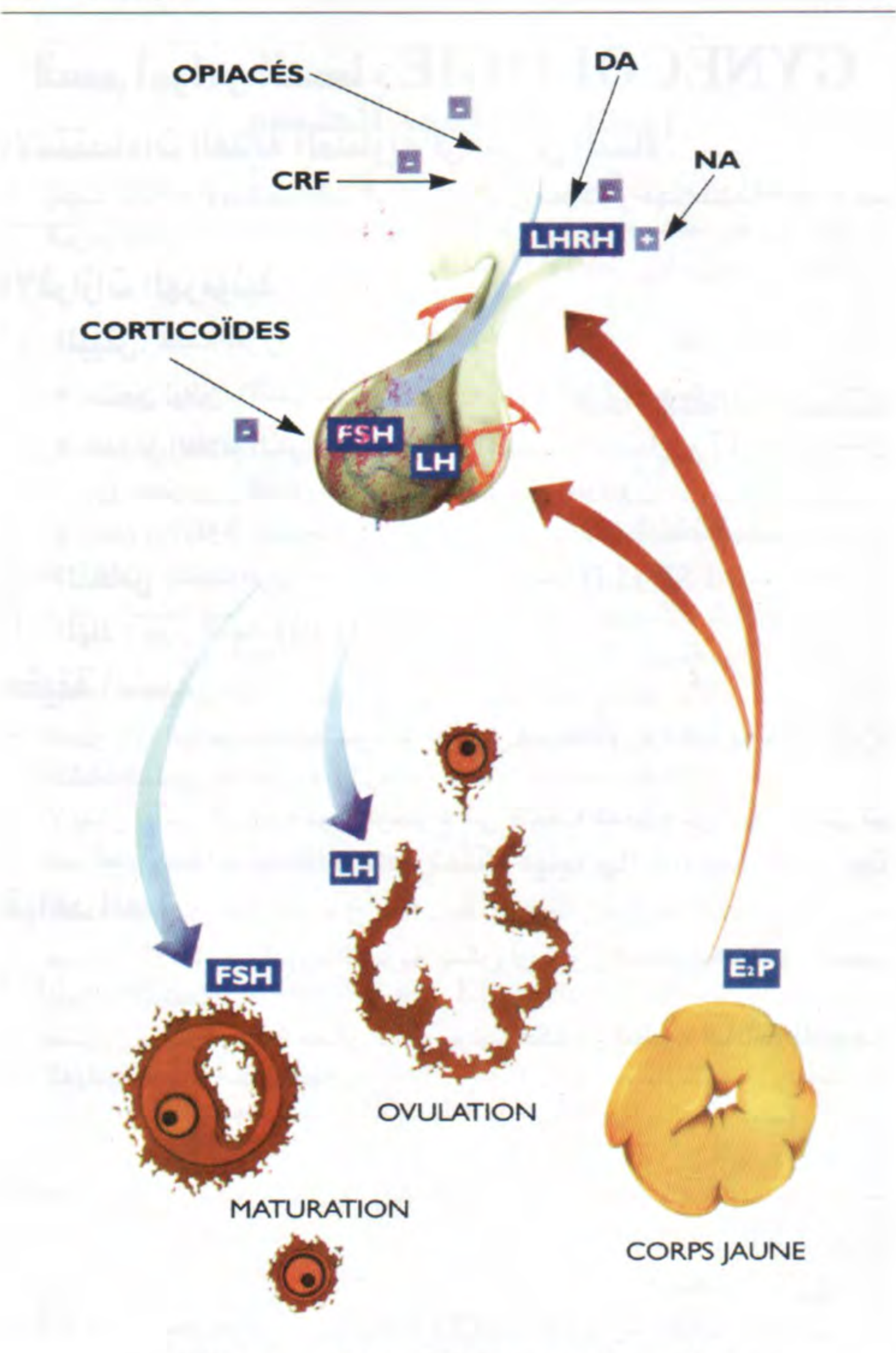
1. **المبيض**: حيث يفرز :
   - **منتجين نهائين**: الاستراديول (17- beta-E_2) و البروجسترون.
   - **عدد من الطلائع التي لا يمكن إهمال أهميتها**: الاسترون، 17- هيدروكسي بروجسترون، التستوسترون، دلتا-4-أندروستينوديون.
   - يتجاوز الإفراز المبيضي الإفراز الكظري في فترة النشاط الجنسي.
2. **النخامى** : حيث تفرز العوامل الموجهة للمناسل LH وFSH.
3. **المهاد** : يفرز المهاد LH-RH.

حقيقة أساسية:

- تتغير كل الهرمونات بصورة دورية في فترة الدورة الشهرية خلال فترة النشاط الجنسي.
- لا يمكن تفسير أي قيمة دون الرجوع إلى اللحظة المعينة من الدورة التي تم فيها أخذ العينة.

قواعد العمل:

- ضرورة الاستئناس بالدورة الشهرية: يمكن أن تكون اضطرابات الدورة سبب إجراء الاستقصاء.
- ضرورة إجراء عدة معايرات هرمونية لتكوين النظرة الشاملة للوظيفة المهادية-النخامية-المبيضية.



تنظيم عمل المحور المهادي – النخامي – المبيضي

النخامى الموجهة للأقناد

- إن الميزة الأساسية لموجهات الأقناد هي إفرازها بشكل دفعات أو نبضات .
- بالنسبة لـ LH (له نصف عمر قصير حوالي 20 دقيقة) و بالنسبة لـ FSH (له نصف عمر أطول 3 ساعات).
- **التنظيم**:
- يعتمد على LH-RH المهادي افراز LH و FSH، وكذلك على المثبط inhibine بالنسبة لـ FSH.
- الاعتماد على التغيرات الدقيقة للتشرب الاستروجيني النخامي الذي يلعب دوراً أساسياً في ظهور قمة LH (التلقيم الراجع الإيجابي).
- إن LH-RH هو المسؤول المباشر عن إفراز موجهات الأقناد بشكل دفعات أو نبضات.
- إن التشرب بـ LH-RH ضروري لإحداث التغيرات الدورية للهرمونات ولاسيما بالنسبة لذروة LH.
- يخضع LH-RH بشكل قوي إلى تأثير السيالات العصبية لقشر الدماغ و النواقل العصبية المهادية، وبالتالي يعتقد أن حالات الشدة النفسية و المعالجات بالمهدئات العصبية و الأدوية النفسية تؤدي لاضطراب نتائج الاختبارات و المعايرات الهرمونية.
- نفس الأمر بالنسبة للمعالجات الهرمونية: حيث يعتقد أن المعالجة بالقشرانيات أو التيروكسين على سبيل المثال تؤدي إلى اضطراب شديد للمحور المهادي- النخامي-القندي.
- يمكن اختبار المخزون الموجه للأقناد في النخامى مباشرة بعد إيقاف إعطاء البروجسترونات و الاستروجينات.
- يفضل عدم إجراء الاستقصاء الهرموني إلا بعد عودة الدورة الشهرية بشكل عفوي، و إذا لم يحدث ذلك، يجرى الاستقصاء بعد شهر من التوقف عن تناول موانع الحمل.

الإصابة:

- إن العلامات التي تدعو إلى البدء في الاستقصاء النخامي الموجه للأقناد هي انقطاع الطمث البدئي أو انقطاع الطمث الثانوي أو اضطرابات الدورة أو مشاكل العقم.
- نادراً ما تكون الغدة النخامية هي السبب، و غالباً ما تكون اضطرابات FSH و LH ناتجة عن اضطرابات المهاد: (انقطاع الطمث المهادي، قصور الأقناد الناتج عن قصور موجهات الأقناد، تناذر Kallmann-de-Morsier، أورام

المهاد أو الورم البلعومي القحفي).

- يشارك المبيض، أحياناً في هذه الاضطرابات كما هو الحال في المبيض متعدد الكيسات حيث يحدث بشكل شائع شعرانية وسمنة.

الاستقصاءات الهرمونية

المعايرات القاعدية (القاعدية) :

- LH-RH: ليس لمعايرته البلازمية تطبيق عملي (نصف عمره قصير جداً، من رتبة 3 دقائق).

موجهات الأقناد FSH, LH:

المعايرات المناعية الشعاعية البلازمية:

- يعبر عن **FSH** و**LH** بـ ng/ml أو mUI/ml و تعتبر المعايرات البلازمية أكثر دقة من المعايرات البولية.
- يسمح إجراء قياسين إلى 3 قياسات في أوقات مختلفة بالتخلص من تأثير الإفراز النبضي لموجهات الأقناد.
- **معايرة تحت الوحدات الحرة:** إن تحت الوحدة ألفا متماثلة في LH و FSH و HCG و TSH أما تحت الوحدة بيتا فهي مسؤولة عن الفعالية النوعية.
- يوجد في البلازما تحت وحدات ألفا حرة حيث تتحرر من النخامى بتأثير المهاد: وهي تزداد قبل ارتفاع LH عند حقن LH-RH.
- تبقى معايرة تحت الوحدة ألفا مجالاً للبحث وليس لها سوى القليل من التطبيق العملي السريري.
- تفرز بعض الأورام الغدية النخامية تحت وحدات ألفا.

التغيرات حسب العمر:

في عمر الرشد:

1. يرتفع FSH في الطور اللويتني المتأخر و الجريبي المبكر ثم ينخفض بشكل واضح.
2. يضاعف الإفراغ الهرموني المبيضي قيم FSH مرتين وقيم LH ستة مرات بآلية التقليم الراجع.
3. في الطور اللويتني: تعود موجهات الأقناد إلى قيم أقل من قيم الطور الجريبي.
4. تكون نسبة FSH \ LH عادة أكبر من 1 إلا في الطور الجريبي المبكر.
5. في مرحلة البلوغ تضاف دفعات أو نبضات من LH إلى الإفراز القاعدي مما يؤدي لتضخيمه % 30 تقريباً.
6. المدة الزمنية الفاصلة بين النبضات هي 90 دقيقة في الطور الجريبي و

3-2ساعات في الطور اللوتيني.

سن اليأس:

- يرتفع FSH قبل سن اليأس ويصبح الطور الجريبي مختصراً.
- عند حدوث توقف الطمث الأكيد: ترتفع FSH و LH بشكل كبير جداً وتزيد FSH عن LH.

موجهات الأقناد البولية الكلية gonadotrophines urinaires totales:

- تتمثل بالفعالية الإجمالية لـ FSH و LH في بول 24 ساعة.
- إن المعايرة الحيوية بسيطة ولكنها قليلة الدقة.
- يمكن أن تعبر عن زيادة وزن الرحم لدى الفتاة قبل البلوغ.
- تكفي لتأكيد توقف الطمث أو إثبات الحمل بعد عشرة أيام من توقف الدورة.

الاختبارات الديناميكية:

اختبار LH-RH:

الهدف:

- تقييم الفعالية الإفرازية للنخامى الموجهة للأقناد.

تمهيد:

- تختلف النتائج بشكل كبير تبعاً إلى وقت الدورة والتشرب الإستروجيني.
- يجب إنجاز الاختبار في بداية الطور الأول للدورة (بين اليوم الثاني والخامس بشكل مثالي) حيث يكون نمو الجريبات ضعيفاً وقيم الاستروجينات أعظمية.
- في هذه الفترة فقط يمكن تحديد القيم الطبيعية الدقيقة وشرح نتائج اختبار LH-RH بشكل صحيح.
- إن الشروط السابقة ليست ضرورية عندما تكون الاستجابة المنتظرة من الاختبار من نوع الكل أو العدم (كحالة : تقييم الفعالية الموجهه للأقناد بعد الجراحة على النخامى).

البروتوكول:

- يحقن وريدياً 100 mg من LH-RH (stim-LH).
- تؤخذ العينات في الأزمنة -15، 0، 30، 60، 90، 120.
- يعاير FSH و LH.

التفسير:

- إن القمة الإفرازية لموجهات الأقناد هي المعيار الأساسي ويتم الوصول إلى هذه القمة خلال 30 دقيقة بالنسبة لـ LH و60 دقيقة بالنسبة لـ FSH.
- تتضاعف القيم القاعدية بالنسبة لـ LH 2.5-3.5 مرة و بالنسبة FSH 1.5-2.5 .
- تزيد استجابة LH عن استجابة FSH.

المتغيرات الفيزيولوجية:

- أثناء الطفولة تكون استجابة FSH أكبر من LH.
- في فترة البلوغ، يلاحظ عادة بدء زيادة استجابة LH عن استجابة FSH .
- في فترة النشاط الجنسي، استجابة LH أكبر من استجابة FSH مما يدل على نضج جيد للمحور المهادي النخامي.
- في سن اليأس تبقى استجابة LH أكبر من FSH ولكن اختبار LH-RH ليس له أهمية عملية في هذه المرحلة.

الإصابة:

- يمكن أن تؤدي الأورام النخامية أو العقابيل الجراحية النخامية إلى انخفاض مخزون الحاثات القندية و كذلك في تناذر شيهان ومرض الارتشاح بالمحببات BBS.
- يمكن أن تكون المعالجة الشعاعية الموجهة للنخامى سبباً في نقص موجهات الأقناد أيضاً.
- إن قصور موجهات الأقناد نادراً ما يكون معزولاً وغالباً ما يكون مترافقاً مع أعواز غدية أخرى.
- يعتقد بأن الأورام الغدية بالبرولاكتين تؤدي إلى قصور موجهات الأقناد الوظيفية بآلية التلقيم الراجع القصير.
- يمكن أن تؤدي فرط الكورتيزولية الداخلي المنشأ أو الناتج عن المعالجة الدوائية أيضاً إلى تثبيط استجابة FSH و LH ويؤدي إلى انقطاع الطمث (آلية غير مباشرة).
- الأورام الأخرى (الورم البلعومي القحفي).
- في الحثل المبيضي الشحمي التناسلي، يكون قصور الاستجابة لـ LH-RH عابراً و يؤدي الإعطاء المتكرر لـ LH-RH المحسّس للنخامى إلى عودة اختبار LH-RH إلى الحالة الطبيعية.
- في انقطاع الطمث المهادي (القهم العقلي، انقطاع الطمث النفسي المنشأ....) تدل الاستجابة التي تماثل استجابة ما قبل سن البلوغ زيادة FSH عن LH على عمق المشكلة.

- يلاحظ في الحثل المبيضي استجابة مفرطة لـ LH لاختبار LH-RH.
- إن هذه الاستجابة "انفجارية" بشكل واضح بالنسبة لحثل النمط I، ولكنها طبيعية أو مفرطة بشكل بسيط بالنسبة للحثل المبيضي من النمط II.

استقصاءات التلقيم الراجع:

اختبار التلقيم الراجع السلبي (اختبار القرص):

الهدف:

- التحقق من تكامل التلقيم الراجع السلبي ولكنه يؤدي بشكل خاص إلى وضع المبيض في حالة الراحة بالنسبة للإفراز الاستروجيني و الاندروجيني معاً.

البروتوكول:

- يعطى قرص (بروجستروني - استروجيني معياري)الجرعة لمدة 21 يوماً متتاليا (نوع stédiril).
- يعاير FSH و LH و الستيروئيدات الأندروجينية و الاستروجينية في اليوم 21.

النتائج:

- يلاحظ انخفاض سريع FSH و LH .

التفسير:

- في حالة الحثل المبيضي الشديد، ينخفض إفراز LH اعتباراً من الأسبوع الأول مع وضع المبيض في حالة الراحة و عودة الإفراز الأندروجيني إلى الحالة الطبيعية.
- في حال الشك بوجود أكياس وظيفية في المبيض يمكن أن تكون مسؤولة عن فرط الاندروجين و اضطرابات الدورة الطمثية.
- يحدث تراجع في الأكياس المبيضية بعد شهرين من المعالجة.
- أثناء المعالجة الاستروجينية في سن اليأس يسمح بقاء التلقيم الراجع السلبي بانخفاض ملحوظ في FSH و LH.

اختبار التلقيم الراجع السلبي (القياسي):

الهدف:

- التحقق من تكامل المحور المهادي-النخامي: تؤدي الاستروجينات إلى انخفاض LH ثم ارتفاعه خلال الـ 24 ساعة التالية.

البروتوكول:

- يحقن 1 mg من بنزوات الاستراديول لمرتين متتاليتين بفاصل 24 ساعة.
- يعاير LH كل 12 ساعة لمدة 72 ساعة.

النتائج:

- يجب ملاحظة قمة LH حوالي اليوم الثاني من الدورة، حيث يجب أن تتضاعف القيم القاعدية على الأقل.

التفسير:

- تشير سلبية هذا الاختبار إلى انقطاع الطمث المهادي.

اختبار ستيرات الكلوميفين (clomid®):

الهدف:

- استقصاء المحور المهادي-النخامي-القندي بمجموعه.

المبدأ:

- تملك سيترات الكلوميفين تأثيراً مضاداً للاستروجين: وطريقة عملها غير مفسَّرة تماماً.
- الكلوميفين مثبطة تنافسية للاستراديول في مستوى المستقبلات المهادية والنخامية مما يؤدي لزيادة تواتر نبضات LH-RH وبالتالي LH.
- يؤدي الكلوميفين اعتباراً من اليوم الثالث للمعالجة إلى زيادة إفراز FSH و LH (تلقيم راجع إيجابي) وزيادة النمو الجريبي.
- تتطلب آلية عمل سيترات الكلوميفين ضرورة حدوث تشرب استروجيني أصغري.
- عملياً، يجب وجود قيمة بلازمية لـ 17-بيتا-استراديول تساوي 50 pg/ml على الأقل لملاحظة حدوث تأثير.

البروتوكول:

- يعطى 100 mg/24 h من سيترات الكلوميفين من اليوم الخامس إلى اليوم التاسع للدورة.
- تفسر النتائج على المنحنى الحراري، حيث تؤكد المعايرة البلازمية للبروجسترون حدوث إباضة حالية.
- تنجز المعايرة في اليوم الرابع من اللوحة الحرارية إذا كانت موجودة أو في اليوم 22 من الدورة.

النتائج:

- **سلبية**: ليس لسيترات الكلوميفين تأثير ولا توجد حتى خسارة دم.
- **متفارقة**: المنحني الحراري مسطح ولكن توجد خسارة دم.
- **إيجابية**: يوجد انزياح حراري وقيمة مقبولة للبروجسترون وتوجد خسارة دم .

التفسير:

- تؤكد الاستجابة الإيجابية تكامل المحور المهادي-النخامي-القندي. وبالتالي فإن سيترات الكلوميفين تعتبر معالجة جيدة لانقطاع الطمث.
- لا تسمح الإستجابة السلبية أو المتفارقة بالخروج باستنتاج فيما يخص المنشأ المهادي أو النخامي للمشكلة.

المبيض

- يفـــرز المبـــيض هرمونـــان ضـــروريان للمـــرأة: الاســـترادیول 17 بيتـــا والبروجسترون وكذلك الأندروجينات التي تفرز بكميات لا يمكن إهمالها.

التنظيم و الفيزيولوجية:

- يتحكم LH و FSH الموجهين القندين النخاميين بوظيفة المبيض، ويعتمد تأثير هذين الهرمونين على المستوى الهرموني والشكل النبضي للإفراز.
- يسمح الإفراز النبضي لـ LH (كل 90 دقيقة في الطور الأول و كل 120 دقيقة في الطور الثاني للدورة الهرمونية) لوحده بتجديد المستقبلات واستمرارية الفعالية.
- تلعب آليات التنظيم الأخرى والتي منها النظير الغدي Paracrine و autocrine الغدي الذاتي، دوراً أساسياً في استجابة المبيض لموجهات الأقناد.

الثلاثية الوظيفية للمبيض:

1. يأتي الإفراز المبيضي من 3 أجزاء تشريحية : الجريب الذي ينمو في الطور الأول للدورة والجسم الأصفر الذي يظهر بعد الإباضة و السدى المبيضي Stroma.
2. يتألف الجريب من 3 بنى:

- الغلاف البوغي (الجريبي) المعتمد على LH:
  - يفرز بشكل أساسي الأندروجينات المحولة إلى استروجينات في مستوى الغشاء المحبب المعتمد على FSH (والمعتمد على FSH و LH في نهاية الطور الجريبي).
  - إن للأنسولين و IGF1 مستقبلات في مستوى الغشاء المحبب وهي تضخم تأثيرات FSH وتحرض اصطناع الاندروجينات من الغلاف البوغي.
- يفرز الجسم الأصفر المعتمد على LH البروجسترون و الاستروجينات.
- تقع السدى المبيضي Stroma تحت سيطرة LH وهي من الغلاف البوغي الرتقي، وتفرز الأندروجينات.
- يستمر نشاط السدى المبيضي في سن اليأس، حيث يحدث ارتفاع جزئي في التذكير virilisation الفيزيولوجي للمرأة في هذه الفترة من الحياة.

الإفراز المبيضي:

1- الاستروجينات:

الاستراديول -17-بيتا:

- هرمون مبيضي (ينشأ من التحول المحيطي اعتباراً من التستوسترون و من

الاستروون) تكون قيمته أصغرية في بداية الدورة (50-80 pg/ml) ثم ترتفع مع ظهور الجريبات وتصبح أعظمية في لحظة الذروة بعد الإباضة (250-400 pg/ml) التي تسبق ذروة LH بـ 12 ساعة.

- ينخفض الاستراديول بعد الإباضة ويعود للصعود في منتصف الطور اللوتيني عندما يكون الجسم الأصفر في تطوره الأعظمي (100-200 pg/ml).
- يأتي 90 % من الاستراديول 17 بيتا الجائل في الدوران من الجريب قبل الإباضة والجسم الأصفر.

الاستروون:

- يُنتج بشكل موازي للاستراديول ولكن بقيم أقل بـ 5-10 مرات.
- يفرز المبيض الجزء الأعظم منه ولكن الإفراز الكظري ولاسيما الانقلاب المحيطي اعتبارا من delta-4-androsténedione غير قابل للإهمال.

2ـ البروجسترون:

- يكون الإفراز المبيضي الجريبي أصغرياً.
- تأتي الكمية القليلة للبروجسترون البلازمي بشكل خاص من الكظر.
- بعد الإباضة، يرتفع الإفراز المبيضي بسرعة ويهبط في نهاية الدورة بسبب انحلال الجسم الأصفر.
- في حال الحمل، يحافظ HCG على فعالية الجسم الأصفر لمدة 7-8 أسابيع، حتى ظهور المعاوضة المشيمية.

3ـ الاندروجينات:

:detta-4-androsténedione

- إنه أندروجين المبيض حيث يكون الإفراز أصغرياً في بداية الدورة و أعظمياً في لحظة الإباضة (وبذلك فهو يتجاوز الإفراز ذو المنشأ الكظري) ومتوسطاً في الطور الثاني للدورة.

التستوسترون:

- يفرز بكميات أقل ولكن تتبع تغيراته تغيرات delta-4-androsténedione، تكون قيمته أعظمية في الفترة قبل الإباضة.

4ـ المركبات الوسيطية:

- يفرز DHA و prégnénolone و 17 هيدروكسي بروجسترون من قبل المبيض.
- يكون لـ 17 هيدروكسي بروجسترون قيمة أقل من 1 ng/ml في الطور الأول للدورة وتتراوح قيمه في الطور الثاني بين 1.5-3.5 ng/ml.

الحالات المرضية

انقطاع الطمث البدئي والثانوي المترافق مع ارتفاع موجهات الأقناد:

- يمكن أن ينتج القصور المبيضي لدى الفتاة الشابة بسبب سوء التشكل القندي وأمراض المناعة الذاتية أو بسبب ناتج عن المعالجة الطبية (مثل : المعالجة الشعاعية، ...) أو مرض ما في المستقبلات مثل: تناذر المبيض المقاوم لموجهات الأقناد.

عسرالإباضة:

- يمكن أن ينتج عن اختلال التوازن الاستروجيني البروجستروني الذي يكون تحديده مفيداً في حال العقم أو تناذر ما قبل الطمث أو عدم انتظام الطمث أو إصابة الأعضاء الهدفية (الورم الليفي، البوليب، إصابات الثدي الحميدة).

الشعرانية:

- يمكن أن يكون المبيض مسؤولاً عن فرط إنتاج دلتا 4-androsténedione والتستوستيرون في تناذر المبيض المتعدد الكيسات أو فرط التغمد المبيضي أو الأورام المفردة.

المعايرات:

- إن للمبيض نشاط دوري ولا يمكن شرح أي قيمة قاعدية أو اختبار دون المعرفة الدقيقة للحظة التي أجرى فيها الاختبار.

المعايرات القاعدية:

1ـ الاستروجينات:

المعايرات البولية:

- في الماضي كانت هي الطريقة الوحيدة للتقييم المباشر للإفراز الاستروجيني.
- إن المعايرة البولية للأستروجينات الكلية أو المجزاة لم تعد مستعملة حالياً.

المعايرات البلازمية بالطرق المناعية الشعاعية:

الاستراديول17ـ بيتا (E2):

- الهرمون الأنثوي في فترة النشاط الجنسي.
- تتغير قيمته بشكل كبير أثناء الدورة.

الاسترون (E1):

- الهرمون الأنثوي في سن اليأس.
- في سن اليأس تكون النسبة E1/E2 أكبر من 1.
- يؤدي الاسترون إلى حدوث تشرب استروجيني أصغري.
- تعتمد قيمته قبل كل شيء على التحول المحيطي لـ دلتا-4-أندروستينو ديون.
- تتناسب شدة هذا التحول مع عمر المريض وفرط الحمل الوزني.
- في فترة النشاط الجنسي، يكون E1/E2 أقل من الواحد.
- يتغير E1 بالتوازي مع E2 ولكن معايرته دون فائدة عملية.

الاستريول (E3):

- هرمون الحمل.
- ينتج من التحول DHAS بـ 16-ألفا-هيدروكسيلاز في الكبد الجنيني.
- لا يفرز المبيض الاستريول.
- إن كمية الاستريول البلازمي لدى المرأة في غير فترات الحمل مهملة.
- أخذ العينة: 5 ml دم مأخوذ على EDTA.

2ـ البروجسترون:

المعايرات البولية:

- لا يعكس الـ prégnandiol البولي إلا بشكل تقريبي الوظيفة الإفرازية للجسم الأصفر.
- يختلف تحول البروجسترون عن طريق الكبد من شخص لآخر، ولا يجب استعمال معايرة البريغنانديول اليوم.
- تعكس القيمة التي تزيد عن 2 mg/24 h. فعالية الجسم الأصفر.

المعايرات البلازمية والمناعية الشعاعية:

- إن للبروجسترون في الطور الأول من الدورة تركيزاً ضعيفاً يقل عن 1ng/ml وإن منشأه كظري بشكل أساسي.
- إن صعوده التدريجي في الطور الثاني من الدورة بعد الإباضة إلى 10ng/ml على الأقل مميز نوعي لنشاط الجسم الأصفر.

3 - 17ـ هيدروكسي بروجسترون:

- المعايرة البولية لمستقلبه (pregnanetriol) تقل عادة عن 1mg/24 h. في الطور الأول للدورة.
- إن لمعايرته البلازمية بطريقة RIA أهمية في البحث عن تثبيط أنزيمي كظري.
- يمكن أن يترافق التثبيط الجزئي مع فرط الأندروجينية بقيم منخفضة من 17-

هيدروكسي بروجسترون وبالتالي لا يمكن كشف التثبيط إلا باختبار الـ Syncthéne .

4. الاندروجينات:

- يجب قياس دلتا-4-أندروستينوديون والتستوستيرون البلازمي (معايرة RIA) في بداية الدورة بين اليوم الثاني والخامس.
- إن المبيض في حالة الراحة يكون إفرازه الأندروجيني أصغري.
- على العكس، يكون إفراز الهرمونات الذكرية في الفترة قبل الإباضة أعظمياً: ويكون تشتت القيم الطبيعية حول القيمة الوسطية كبيراً، ويصبح تشخيص فرط الأندروجينية المبيضي مشكوكاً به عندما يترافق هذا التشتت غالباً مع خلل في الإباضة أو لا إباضة.

:delta-4-androsténedione

- يعكس نشاط المبيض.
- يكون أعظمياً في الطور قبل الإباضة: يرتفع جداً في الحثل المبيضي حيث يكون السدى المبيضي تحت تأثير الإفراز المرتفع لـ LH.
- ويكون منخفضاً جداً في سن اليأس حيث ترافق القيم التي تقل عن 1 ng/ml الإنهاك الجريبي.

التستوسترون:

- يتغير أثناء الدورة بشكل موازٍ لتغيرات دلتا-4-أندروستينورديون.
- يرتفع في الحثل المبيضي بسبب تحوله من دلتا-4- المرتفع جداً أكثر من فرط إفرازه المبيضي.
- في سن اليأس، يكون الإفراز المبيضي أكبر بـ 30 % منه في فترة النشاط الجنسي.

الجدول رقم 10 : القيم الهرمونية الطبيعية عند المرأة بحسب مرحلة النشاط المبيضي :

Tableau X : Principaux paramètres hormonaux chez la femme selon la phase d'activité ovarienne.

	J2-J5 Première phase du cycle	Pic ovulatoire	Deuxième phase du cycle	Ménopause
LH µU/ml	1-2	6-18	0,8-3	< 12
FSH µU/ml	0,8-3	3-5	0,5-1,5	< 15
GUT Unité Souris/24 h	5-25	25-50	5-25	50-300
17-bêta-E2 pg/ml	20-80	150-400	100-250	< 30
E1 pg/ml	30-100	100-200	80-150	20-150
Progestérone ng/ml	0,1-0,5	0,5-3	10-30	< 0,5
Prégnandiol urinaire mg/24 h	< 2	< 2	> 2	
17-OH-progestérone ng/ml	0,2-0,8	1-2	1-4	< 0,5
Prégnanetriol mg/24 h	0,2-1	0,5-1,5	1-2	
Delta 4-androstènedione ng/ml	1,2-1,8	2-3	1,5-2,5	< 12
Testostérone ng/ml	0,1-0,4	0,3-0,5	0,2-0,4	< 0,3
Test à la LH-RH (100 mg) LH µU/ml	1-2 → 4-6	6-18 → 20-60	0,8-3 → 10-30	
FSH µU/ml	0,8-3 → 2-4	3-5 → 6-10	0,5-1,5 → 1,5-5	

الاختبارات الديناميكية:

- تسمح بالإجابة على 3 حالات سريرية.

توقف الطمث:

- هل ما يزال المبيض قابلاً للتحريض (انقطاع الطمث ذو المنشأ المحيطي)؟
- هل تسمح موجهات الأقناد الخارجية المنشأ HMGبالحصول على الإباضة (انقطاع الطمث ذو المنشأ المركزي).

عسر الإباضة:

- ما هي فعالية الجسم الأصفر؟ هل هناك ضرورة لإجراء اختبارات التحريض؟

الشعرانية:

- هل يشارك المبيض في حدوث الشعرانية؟ وهل نستطيع تقييم مستوى هذه المشاركة؟

الاختبار HMG:

- **المبدأ والهدف:** إن HMG هو خليط من FSH وLH .
- يمكن أن يحرض HMG النمو الجريبي حتى عندما تكون موجهات الأقناد الداخلية المنشأ ضعيفة أو معدومة (انقطاع الطمث المهادي-النخامي الشديد).
- إن قيمة ضئيلة من LH (سواء كانت داخلية المنشأ أو خارجية المنشأ) ضرورية جداً لإنتاج الأندروجينات، وهذه الأندروجينات هي طلائع هرمونية للاستراديول 17-بيتا.
- على العكس، في الحثل المبيضي الذي يكون فيه LH الداخلي المنشأ مرتفع سلفاً، يؤدي HMG بشكل شائع إلى فرط التحريض (تطور سريع لعدد كبير جداً من الجريبات).
- تسمح المستحضرات الحاوية على FSH فقط، والمتوافرة منذ زمن طويل، في هذه الحالات بتخفيض خطر فرط التحريض.
- لذلك فمن الصعوبة وضع ضوابط لاختبار HMG حيث إن الجرعات ومدة الإعطاء متغيرة جداً من مريض لآخر (تكفي جرعات ضعيفة في حال الحثل المبيضي على سبيل المثال ويتطلب الأمر جرعات كبيرة في انقطاع الطمث المهادي النخامي الشديد).
- في الواقع، يستخدم HMG للإجابة على سؤالين مختلفين جداً.

هل ما يزال المبيضان قابلان للتحريض:

البروتوكول:

- يمكن تقييم الوظيفة الجريبية للمبيض باختبار HMG التقليدي.
- تحقن 5 أمبولات HMG في العضل خلال مدة 3 أيام متتالية.
- تقييم المخاطية والأستراديول ووجود الجريبات (بالإيكو) في اليوم السادس والتاسع من الاختبار.

التفسير:

- يشير نشوء الجريبات (مفرزات مخاطية لزجة، ارتفاع 17 -beta-E2 فوق 150 pg/ml) إلى أن المبيض ما زال وظيفياً.
- تعتبر هذه الجرعات كافية في حال انقطاع الطمث الناتج عن نقص موجهات الأقناد لدى الفتاة الشابة.
- يمكن الحصول أحياناً على التحريض الجريبي بجرعات أكثر ارتفاعاً بشكل واضح تصل حتى 10 أمبولات/24 ساعة لمدة 15 يوم.
- يلجأ له في الحالات المرضية المترافقة بوجود أضداد FSH حيث تستطيع هذه الجرعات المرتفعة فقط إزالة مفعول هذه الأضداد مما يسمح بعمل FSH.

هل يمكن الحصول على إباضة: (انقطاع الطمث المهادي النخامي، عسر الإباضة)

- تحقن أمبولتان HMG عضلياً كل 24 ساعة، اعتباراً من اليوم الخامس للدورة في حال كانت الدورة منتظمة.
- يراقب النمو الجريبي ، اعتباراً من ظهور المفرزات المخاطية، بالإيكوغرافي مع أو بدون مراقبة الاستراديول البلازمي اليومي.
- في حال عدم الاستجابة، تزاد جرعة HMG بنسبة 50 % كل 3 أيام.
- عندما يصبح قطر الجريب أكبر أو مساوياً لـ 18 mm، يسمح حقن 5000 uI من HMG بالحصول على الإباضة ولكن يفضل تأخيرها عندما يوجد أكثر من جريبان أو تكون قيمة الاستراديول أكبر من 1500 pg/ml (خطر حمل متعدد وفرط تحريض).

اختبار Joyle:

الهدف:

- يهدف هذا الاختبار الذي يسمى باختبار التحريض-التثبيط (تحريض مبيضي و تثبيط الكظر) إلى تحريض الجسم الأصفر ومحاولة كشف فرط الأندروجينيا المبيضي عن طريق تثبيط الإفراز الكظري.

البروتوكول:

- يعطى في اليوم الثالث من اللوحة الحرارية 3 mg ديكساميتازون لمدة 6 أيام مع حقن 5000 uI من HMG في الأيام 1، 3، 5.
- في اليوم السادس للاختبار تعاير كلاً البريغنانديول و الاستروجين و 17- سيتوستيرنيد البولية .

التفسير:

- يشير ارتفاع 17-سيتوستيروئيدات و مستقلباته E+A إلى فرط الأندروجينية ذو المنشأ المبيضي.
- يثبط الديكساميتازون، الذي يعطى لمدة 6 أيام ، الأندروجينات الكظرية بشكل غير كامل ولكنه يثبط أيضاً اصطناع الستيروئيدات المبيضية.
- إن المعايرات البولية تقريبية. ولن تستطيع 17-céto البولية وحتى المجزأة أن تقيم الدليل القاطع على المنشأ المبيضي الوحيد لفرط الأندروجينية.
- أخيراً، يبدو أن تحريض الجسم الأصفر ليس له فائدة عملية اليوم. أما الاستقصاءات القاعدية لمفرزات للجسم الأصفر فهي على العكس أساسية.

الاستقصاءات الساكنة للجسم الأصفر:

منحنى الحرارة:

- يحدث انزياح حراري واضح اعتباراً من اليوم 14 بحسب اللوحة الحرارية مما يفترض حدوث إباضة وتكون الجسم الأصفر.
- يظهر تأثير البروجسترون المولد للحرارة اعتباراً من تركيز 3 ng/ml.

البروجسترون البلازمي:

- تجرى 3 معايرات في فترات مختلفة من اللوحة الحرارية في اليوم20 ،23، 25، وتشير هذه المعايرات عندما تكون قيمها أكبر من 10 ng/ml إلى جسم أصفر نوعي.

التصوير بالإيكو: مشكلة (تناذر – Luf).

- ليس بالضرورة أن يكون الجسم الأصفر المتشكل هو الجسم الأصفر التالي للإباضة،ففي بعض الحالات لا يتمزق الجريب وتبقى البويضة حبيسة للجريب الذي يتحول إلى جسم أصفر كاذب مع حدوث زيادة للبروجسترون البلازمي.
- يظهر الإيكوغرافي، كيف أن الجريب يستمر بعد اليوم الرابع عشر، و عند حدوث الانزياح الحراري بعد عدة أيام، يمكن ملاحظة تغير محتوى الجريب بحيث يصبح غير متجانس ويأخذ بالزوال.
- يسمح الحقن العضلي لـ 5000 uI من HMG في الفترة التي يكون فيها الجريب ناضجاً (قطره يساوي أو يزيد عن 18 mm) بتجنب ظهور متلازمة Luf.

خزعة بطانة الرحم:

- تجرى بشكل مثالي في اليوم 21 من الدورة وتشرح بالعلاقة مع منحنى الحرارة ومعايرة البروجسترون.
- عندما يكون المظهر طبيعياً ومتوافقاً مع اليوم 21، فذلك يشير إلى جسم أصفر جيد وتعشيش محتمل.
- أما عندما يكون المظهر غير طبيعي فذلك يمكن أن يكون دليلاً على عدم كفاية استروجينية أو نقص بروجستروني أو إصابة المستقبلات الهرمونية لبطانة الرحم.

علم هرمونات الحمل

الهرمون المشيمي المولد للحليب Hormone lactaogène placentaire (HPL)

- ببتيد يصطنع حصراً من قبل الحبيبة الاغتذائية ابتداءً من بداية الحمل، يماثل هذا الهرمون HPL بشكل كبير هرمون النمو.
- يتزايد تركيزه البلازمي بشكل مطرد طوال فترة الحمل.
- يبلغ القيمة الأعظمية في الشهر التاسع، يتناسب HPL مع وزن المشيمة.

طريقة المعايرة:

- يعاير بطريقة RIA.
- تكون التراكيز ضعيفة جداً في الأشهر الأولى (تقل عن 10ng/ml) وتتخطى قيمته في نهاية الحمل 5.µg/ml

أخذ العينة:

- 5 ml على أنبوب يحوي فلور الاوكسالات.

الإصابة:

- يمكن أن ينخفض HPL في جميع حالات تخرب الوظيفة المشيمية (الانسمام الحملي، ارتفاع التوتر، عدم توافق الزمر الريزوس Rh).
- يزداد HPL في الحمل التوأمي وفي حالة زيادة حجم المشيمة (السكري).
- إن إجراء المعايرة الوحيدة غير ذات أهمية حيث يجب أن تتابع الوظيفة المشيمية بإجراء عدة معايرات متتالية (كل 1، 2، 3 أيام).
- تشير القيم المتناقصة إلى حدوث تخرب مشيمي.
- يعكس هذا المعيار الوظيفة المشيمية بشكل غير مباشر، وقد فقد أهميته التي كان يشغلها لعدة سنوات في مراقبة حالات الحمل الخطرة.
- في الواقع، أدى التقدم الحاصل في طب المواليد وظهور الدوبلر ومراقبة الجنين بالإيكوغرافي، إلى أن يصبح استعمال HPL قديماً بعض الشيء.

الستيروئيدات المشيمية:

البروجسترون:

- إن البروجسترون ضروري جداً للحفاظ على الحمل حيث يثبط عضلة الرحم.
- يفرز في بداية الحمل بشكل رئيسي من الجسم الأصفر.
- اعتباراً من الثلث الثاني من الحمل تصبح المشيمة المكان الرئيسي لإفرازه.
- يتناسب إفرازه مع وزن المشيمة.

الاستريول (E3):

- لوقت طويل كان الاستريول مؤشراً هاماً لبقاء الجنين على قيد الحياة.
- يتطلب إنتاجه مشاركة المشيمة (حيث أن أنزيم 16-ألفاهيدروكسيلاز الهام لا يُنْتَج من كبد الجنين).
- ينخفض الاستريول في حالات عوز سلفاتاز الستيروئيد وحالات عدم تشكل الكظر الجنيني.
- ما زال في بعض الحالات يستخدم الاستريول البولي في مراقبة الحمل الخطر.
- يجب الحذر عند شرح مدلولات تغيرات الاستريول البولي ليوم واحد حيث أن الأمر يحتاج لمقارنة المعدل الوسطي لعدة أيام.
- يشير انخفاض الاستريول البولي بنسبة 40 % إلى معاناة الجنين.
- ليس للاستريول البلازمي فوائد إضافية على قياس الاستريول البولي.
- بالخلاصة فقدت المراقبة الهرمونية أثناء الحمل كثيراً من أهميتها، فيما بقيت المعايرة اليومية للاستريول البولي جزيئاً تستخدم من قبل الفرق المختصة بالقبالة، كوسيلة لمراقبة الحمل الخطر.

الإجراءات التي يجب اتخاذها في حال انقطاع الطمث

- تكون حالات انقطاع الطمث البدئي (AI) والثانوي (AII) من منشأ مختلف .

النقاط السريرية الأساسية الثلاث:

1. هل يوجد تأخر بنيوي؟
2. هل يوجد تأخر في البلوغ؟
3. هل الأعضاء التناسلية الداخلية والخارجية طبيعية؟

المعايرة الرئيسية:

- هل موجهات الأقناد مرتفعة؟

موجهات الأقناد مرتفعة:

- إذا ما تعلق الأمر بقصور مبيضي بدئي أو مكتسب:

- **سوء تشكل الأقناد**: يختلف هذا التعبير السريري حسب الفترة التي توقفت فيها الوظيفة المبيضية.
- **سوء تشكل الأقناد مع نمط صبغي طبيعي.**
- **سوء تشكل الأقناد الناتج عن المعالجة الطبية**: بعد التشعيع، أو بعد المعالجة الكيميائية (بعض العوامل المضادة للانقسام الخيطي).
- **جراحي**: توقف الطمث المبكر الحقيقي.
- **مبايض مقاومة لموجهات الأقناد** بسبب عدم تفعيل المستقبل الموجود أو بسبب وجود أجسام مضادة لـ FSH.

موجهات الأقناد طبيعية أو منخفضة:

الشذوذات الرحمية المهبلية:

- النمط AI (تشوهات غشائية مهبلية و تشوهات عنق رحمية مع رحم وظيفي، تناذر Rokitansky-küster).
- النمط AII (التصاق رضي، سل، تضيق ندبي لعنق الرحم).

تأخر البلوغ (AI):

- **دون وجود تأخر بنيوي**: قصور موجهات الأقناد (مفرد، أو تناذر De Morsier). اختبار LH-RH طبيعي أو منخفض.
- **مع وجود تأخر بنيوي**: آفة في المنطقة المهادية-النخامية، ورم مفرز للبرولاكتين، قصور نخامي تناذر مشوّه.

بلوغ طبيعي (AII):

- في حال زيادة البرولاكتين: اختبار LH-RH طبيعي أو منخفض، ورم

برو لاكتينوم)، فرط برو لاكتين ناتج عن المعالجة الطبية.

- في حال البرو لاكتين طبيعياً:

1. اختبار LH-RH طبيعي أو منخفض (أورام نخامية – ضخامة النهايات – تناذر كوشينغ).
2. اختبار LH-RH مسطح: تناذر Sheehan.
3. استجابة LH-RH طبيعية أو استجابة FSH أكبر من استجابة LH في حال انقطاع الطمث الشديد: (قهم عصابي، انقطاع طمث ذو منشأ نفسي، انقطاع طمث نخامي دون سبب ظاهر).

الشعرانية

- يمكن أن تنتج عن:
  - فرط إفراز المبيض أو قشر الكظر للأندروجينات.
  - فرط استهلاك الأندروجينات في المستوى المحيطي (على مستوى الجلد ، بسبب زيادة الأنزيم 5-ألفا-ريدوكتاز (أنزيم تحول التستوستيرون إلى الدي هيدروتستوستيرون، وهو الشكل الأكثر فعالية من التستوستيرون).
  - تُجرى 4 معايرات ساكنة في بداية الدورة (J5-J2): التستوستيرون، دلتا-4-أندروستينوديون (Δ4A) ، LH، 17-هيدروكسي بروجسترون.
  - عندما يرتفع الأندروجين تصبح الدورات مختلة الإباضة أو لا إباضية.

مستوى التستوستيرون طبيعي :

الشعرانية مجهولة السبب :

- الدورة الشهرية موجودة، الشعرانية قديمة ومعمّمة وغالباً عائلية.
- (ΔA4) طبيعي (أو زائد أحيانا بشكل بسيط).
- LH طبيعي.
- 3-ألفا-أندروستانديول زائد بمقدار ضعفين أو ثلاثة أضعاف عن الطبيعي (مما يدل على زيادة 5-ألفا-ريدوكتاز الخلايا الهدفية).

مستوى التستوستيرون بين 1.5-0.5 NG/ML :

الحثل المبيضي:

- **النمط I**: تزيد قيمة (ΔA4) و LH بمقدار الضعفين عن الطبيعي، اختبار LH-RH انفجاري (يرتفع LH فوق 15 ng/ml في الدقيقة 60، كذلك اختبار الكلوميفين انفجاري، المبايض زائدة الحجم في أغلب الأحيان).
- **النمط II**: يلي الاضطرابات الوعائية و الانتانية والهرمونية (فرط برولاكتين ، فرط كورتيزون). يرتفع LH ولكن بنسبة أقل من النمط I، كما تكون الاضطرابات الهرمونية أقل وضوحاً.
- يسمح اختبار القرص بتأكيد منشأ الاضطراب المبيضي .

فرط تنسج الكظر ذو التظاهرات المتأخرة :

- (غالباً يوجد تثبيط لأنزيم 21-هيدروكسيلاز) (على مستوى الكظر لدى الطفل).
- شعرانية تظهر بعد البلوغ مع اضطراب الدورة الشهرية وأحياناً ضخامة البظر.

- قيمة (ΔA4) أكبر من ضعفي الطبيعي.
- 17-هيدروكسي بروجسترون مرتفع (ولكن قد يكون طبيعياً).
- اختبار الـ Synacthène انفجاري.
- يستطيع اختبار الديكساميتازون أن يؤكد المنشأ الكظري للاضطراب.

مستوى التستوسترون أكبر من NG/ml 2:

السؤال : هل الورم المفرز للأندروجين مبيضي أو كظري؟

- شعرانية كثيفة مترافقة مع علامات الذكورة الرئيسية.
- التستوسترون غير قابل للكبح.
- يمكن أن يكون (ΔA4) مرتفعاً (وخاصة في أورام المبيض)
- يمكن أن يكون DHAS زائداً (خاصة في أورام الكظر).
- تسمح القثطرة الوريدية بتحديد مكان الورم.

فرط التغمد المبيضي Huperthécose:

- فرط اندروجيني قاعدي مماثل للأورام (فرط تنسج شديد ثنائي الجانب في السدى المبيضي).
- يمكن كبح فرط الأندروجين باستعمال المستحضرات الحاوية على الاستروجين والبروجسترون.

فرط التنسج الخلقي الكظري Hyperplasie congénital surrénale:

- قصر القامة، إصابة عائلية، إمكانية عدم وضوح الجنس عند الولادة.
- (Δ4) مرتفع جداً.
- 17-هيدروكسي البروجسترون مرتفع بشكل ثابت.
- البروجسترون مرتفع جداً، وحدوث استجابة انفجارية في اختبار Synacthéne.
- تعدّل الأندروجينات بإعطاء الهيدروكورتيزون (مع ضرورة إضافة القشرانيات المعدنية أحياناً).

الاستقلاب السكري

تذكرة فيزيولوجية:

الغلوكوز:

- الركيزة الطاقية الأكثر استهلاكاً من أنسجة العضوية.
- إن التوازن الحركي بين الغلوكوز الموجود في المجال الخارج الخلوي والغلوكوز المستهلك من قبل النسج هو الذي يسيطر على مستوى سكر الدم.

الاستقلاب:

الوارد الغذائي:

- يصل الغلوكوز الممتص إلى الكبد عن طريقة جملة وريد الباب حيث يقبط قسم منه و يستقلب (% 20-30) ويمر القسم المتبقي (% 65-80) إلى الدم الجهازي ليستهلك من قبل النسج المحيطة وخاصة العضلات.

المخزون الداخلي:

- يلعب الكبد دوراً أساسياً في التخزين و تزويد العضوية بالغلوكوز بين الوجبات.
- **استحداث الغليكوجين الكبدي**: الشكل الذي يخزن فيه الغلوكوز (استحداث الغليكوجين)، يمكن تحريكه مباشرة (عملية انحلال الغليكوجين) في بداية الصيام أو أثناء التمارين العضلية الشديدة.
- **استحداث الغلوكوز**: كبدي بشكل رئيسي، وهو يزيد الغلوكوز الداخلي انطلاقاً من ركائز غير سكرية (اللاكتات-البيروفات، الأحماض الأمينية، الغليسيرول)، وتبدأ هذه العملية في حالات الصيام الطويل.
- **الغليكوجين العضلي**: يزود العضلات بالطاقة في حال الجهد الشديد و المفاجىء.

الاستعمال المحيطي:

- **غير معتمد على الأنسولين**: الدماغ، لب الكلية، الشبكية. مرتبط بمستوى سكر الدم.
- **معتمد على الأنسولين**: الكبد – العضلات – النسج الشحمية – انحلال الغلوكوز وأكسدة الغلوكوز، إعادة تكوين المخزون الطاقي (انحلال الغليكوجين، اصطناع ثلاثيات الغليسيريد).

الإطراح:

- لا يحدث البول السكري إلا في حالات فرط السكر الدم (الذي يرتفع إلى

10mmol/l تقريباً = 1.8 g/l = العتبة الكلوية للغلوكوز).

التنظيم الهرموني:

- تمارس أغلب الهرمونات (ماعدا الكورتيزول و الهرمونات الدرقية) تأثيرها الخلوي بتواسط نظام الأدينيل سيكلاز – AMP الحلقي.

الهرمون الوحيد الخافض للسكر: الأنسولين:

- يحرض اصطناع الغليكوجين والليبيدات ونقل الغلوكوز لداخل الخلايا (من اجل أكسدته وتخزينه)، يثبط الإنتاج الكبدي للغلوكوز (تثبيط انحلال الغليكوجين واستحداث السكر).

العوامل الرافعة للسكر:

- يتحكم الغلوكاغون بالإنتاج الكبدي للغلوكوز وبتحريض انحلال الغليكوجين واستحداث الغلوكوز وتثبيط استحداث الغليكوجين.
- تحرض الكاتيكول أمينات انحلال الغليكوجين الكبدي.
- يحرض هرمون النمو الإنتاج الكبدي للغلوكوز ويخفض استخدامه المحيطي: حدوث مقاومة للأنسولين وزيادة انحلال الدسم.
- تعزز القشرانيات السكرية تأثيرات الغلوكاغون و الكاتيكول أمينات وتؤدي لحدوث مقاومة للأنسولين.

الأنسولين

البنية:

- بولي ببتيد يتألف من سلسلتين ببتيدتين (سلسلة A :21 حمض أميني، سلسلة B :30 حمض أميني) مرتبطين بروابط ثنائية الكبريت بين السلسلتين (B19-A20, B7-A7) ورابطة داخل السلسلة (A11-A6).

الاصطناع:

- يقوم باصطناعه خلايا بيتا في جزر لانغرهانس البنكرياسية بشكل ببتيد خطي يتألف من 86 حمض أميني وهو طليعة أنسولين الذي يتألف من سلسلتين B, A مرتبطان ببتيد وصل وهو الببتيد C.
- يفرز الأنسولين بعد شطر طليعته في الجهاز البوابي.

الاستقلاب:

- يجول في البلازما بشكل حر، له نصف عمر قصير أقل من 5 دقائق، يستقلب 50 % من أنسولين الدم في الكبد أثناء المرور الأول.

ملاحظة:

- إن نصف عمر الببتيد C أطول من لأنسولين، و كون قبطه الكبدي ضعيف جداً، وبالتالي فإن تركيزه الجزيئي البلازمي أكبر من الأنسولين فبذلك يعكس

بشكل أفضل إفراز الأنسولين.

تنظيم إفراز الأنسولين:

المحرضات:

- **الغلوكوز**: منبه فيزيولوجي رئيسي للاصطناع وإفراز الأنسولين.
- **الأحماض الأمينية**: لها تأثير منبه مباشر (الأرجينين، اللوسين، الليزين) ومعزز لدور للغلوكوز
- **الاستيل كوكين**: تأثير محرض مباشر.
- **الهرمونات الهضمية** (GIP، VIP، الغلوكاغون المعوي، الغاسترين) تساعد على إفراز الأنسولين
- المحرض بتناول الطعام.
- **GH**: إن لزيادته تأثيراً منبه مباشر عابر.

المثبطات:

- **الأدرينالين والنور أدرينالين** والعوامل ألفا-أدرينرجية.
- **السوماتوستاتين**: تاثير مثبط مباشر.

التأثير:

- تعتمد التأثيرات المحيطية للأنسولين على ارتباطه بالمستقبلات النوعية للأغشية الخلوية فينتج عن ذلك أفعال استقلابية مباشرة بتأثيرها السريع وأفعال ابتنائية على المدى الطويل.
- الاستقلاب السكري.
- استقلاب الدسم: يحرض استحداث الليبيدات ويثبط انحلالها واستحداث الكيتون.
- استقلاب البروتين: تأثير بنائي عن طريق تحريض القبط الكبدي والعضلي للأحماض الأمينية، يثبط الأنسولين انحلال البروتين.
- يزيد النقل الداخل الخلوي للبوتاسيوم.

الإصابة

السكري وعدم تحمل الغلوكوز:

التصنيف	الميزات	الشذوذات المرافقة
الداء السكري من النمط I المعتمد على الأنسولين	- الوزن طبيعي أو منخفض. - ميل لحدوث حماض كيتوني عفوي. - البداية أقل من40 سنة. - احتمال الإصابة العائلية ضعيف	-اعتلالات غدية مناعية ذاتية أو أضداد نسيجية أو أضداد الجزر لانغرهانس. - يترافق مع HLA DRS أو DR4
الداء السكري من النمط II الغير معتمد على الأنسولين	- المريض سمين (80 %) البداية أكبر من 40 سنة. - تمال الإصابة العائلية قوي MODY= البداية أقل من 30 سنة	- DID متأخر (؟) - الانتقال عن طريق صبغي جسدي مسيطر
مرتبط مع سوء التغذية		
الداء السكري الثانوي	• إصابات البنكرياس (التهاب البنكرياس المزمن، استئصال البنكرياس، التنكس الصباغي الدموي) • إصابات الغدد الصم (ضخامة النهايات، فرط الكورتيزونية، ورم القوائم، فرط الدرق، ورم الغلوكاغون، ورم السوماتوستاتين) • Statinome • الأدوية و العوامل الكيميائية • الأمراض الوراثية شذوذات الأنسولين أو مستقبلاته: • السكري ضامر الدسم diabète lipotrophie. • مقاومة الأنسولين الشديدة من النمط A: داء الشواك. • مقاومة الأنسولين الشديدة من النمط B2: الشَوَك، Ac. • أضداد للمستقبلات.	
عدم تحمل الغلوكوز	معيار HPO	
سكري هضمي	معيار HPO	

نقص سكر الدم

آ- نقص سكر الدم وظيفي:

- بعد التغذية أو ارتكاسي.
- نقص سكر الدم وظيفي عضوي أو ورمي.

الورم الأنسوليني :

- ورم غدي مفرد أو أورام غدية متعددة كبيرة .
- فرط تنسج خلايا بيتا أو وجود تنشؤات متعددة غدية من النمط 1.
- سرطان غدي.
- ورم مصورات خلايا جزر لانغرهانس عند الأطفال.

أورام خارج البنكرياس:

1. أورام النسيج المتوسط.
2. أورام الكبد.
3. أورام قشر الكظر.

قصور النخامى الأمامية أو قصور الكظر أو عوز هرمون النمو GH.

القصور الكلوي أو الكبدي أو القلبي الشديد أو سوء التغذية.

ب - نقص السكر الدم المحّرض:

بالسموم أو الأدوية: الكحول، حاصرات بيتا، شادات بيتا 2، الساليسيلات بالجرعات العالية الفينيل بوتازون، ملتات البيرهيكسيلن، الكينين، البينتاميدين، الديزوبيراميد، ....الخ.

نقص سكر الدم بالمعالجة الطبية أو المصطنع: الأنسولين، السلفونيل يوريا.

د - نقص السكر الدم لدى الأطفال:

مع فرط الأنسولين:

- أورام مصورات خلايا جزر لانغرهانس.
- فرط الحساسية لـ L-leucine.
- داء المصورات الحمر الجنيني.

اعتلالات الاستقلاب :

a. داء الغليكوجين.
b. الداء الغالاكتوزي.

c. عدم تحمل الفركتوز.
d. عيــوب carnitine، transférase palmityl carnitine، تنــاذر Reyes.

مع حماض: "نقص السكر المعاود".

استقصاء حالة عدم تحمل الغلوكوز والداء السكري

المعايرات القاعدية:

الغلوكوز:

الطريقة:

- إن الطرق الأنزيمية بـ glucose oxydase هي الحساسة والنوعية و المهيأة للتحليل الذاتي ولشرائط المسارات elctrodes.

ملاحظة:

- تتداخل العديد من الأدوية مع سكر الدم حيث تقوم برفعه أو تخفيضه حسب التقنية أو الجهاز المستخدم.

شروط أخذ العينة:

- على الريق أو بدونه (يجب تحديد ذلك).
- 5 ml دم، يؤخذ على فلور الصوديوم (يثبط انحلال الغلوكوز) + مضادات تخثر (الهيبارين، الأوكزالات، أحادي يود الأسيتان)، يتناقص سكر الدم مع الزمن والحرارة. يعاير على البلازما.
- بالنسبة لأخذ العينة الشعرية (الإصبع) يعاير على شريط متفاعل أو شريط مسارات كهربائية: من الضروري توخي الدقة الشديدة في الاستخدام.

القيم الطبيعية:

الدم:

- يتغير حسب الطريقة المستخدمة:
- تتراوح القيم الطبيعية على الريق بين 0.65. غ/ل (3.6 ملمول) و 1.10 غ/ل (6 ملمول).
- إن القيم التي تقاس في الدم الوريدي أكبر بـ % 20-10من قيم الدم الكلي.
- قيم الدم الشعري أكبر بـ % 10-7 من قيم الدم الوريدي.

المتغيرات الفيزيولوجية:

- الحمل (انخفاض بسيط حوالي 0.2 mmol/l).
- العمر (تحدث زيادة مطردة).

البول:

- يحدث بوال غلوكوزي بعد تجاوز العتبة الكلوية النظرية لسكر الدم بمقدار 10 mmol (1.80g/l) .

عوامل التحويل:

سكر الدم 5.55 × (g/l) = سكر الدم (mmol/l)
سكر الدم 0.18 × (mmol/l) = سكر الدم (g/l).

الأنسولين:

طريقة المعايرة: مناعية شعاعية أو المقايسة المناعية ELISA.

شروط أخذ العينة:

- على الريق، يؤخذ 3 ml من البلازما (تؤخذ على أنبوب مضاف إليه الهيبارين) أو من المصل.

القيم الطبيعية:

- على الريق ووزن طبيعي: 10-25 µu/ml .

الاستطباب:

- تشخيص السبب المرضي لنقص السكر.

C-ببتيد:

طريقة المعايرة: مناعية شعاعية.

شروط أخذ العينة: على الريق.

الدم: 3 ml بلازما (تؤخذ على أنبوب مضاف إليه الهيبارين) أو من المصل.

البول: تؤخذ عينات بولية 10 ml من بول 24 ساعة (يجب تحديد الحجم).

القيم الطبيعية: تعتمد على الطريقة المستعملة:

الدم: على الريق: 0.8- 3 ng /ml.

البول: 25-100 µ g/24 .

الأهمية: يعكس بشكل جيد إفراز الأنسولين الداخلي.

التشخيص التفريقي

- بين نقص السكر الناتج عن المعالجة الطبية (C-peptide منخفض) وبين نقص سكر الدم الأنسوليني (C-peptide مرتفع).

التشخيص الإيجابي

- أورام أو فرط تنسج خلايا بيتا-لانغرهانس.
- تقييم الإفراز الأنسوليني لدى السكريين.

الأضداد الذاتية لخلايا لانغرهانس (ICA):

طريقة المعايرة: التألق المناعي الغير مباشر.

الأهمية:

- في مجال البحث السريري.
- تتعرف الأضداد على البنى السيتوبلازمية الموجودة في خلايا الجزر لانغرهانس.
- تتواجد بنسبة 80 % لدى DID الداء السكري من النمط المعتمد على الأنسولين.
- لها أهمية كبيرة كمعيار تنبؤ للحدوث المستقبلي للداء السكري لدى الأقرباء المباشرين للمصاب و لاسيما الأبناء.
- إن قيم التنبؤ السلبي عالية جداً،

الأضداد الذاتية للأنسولين (AAI):

طريقة المعايرة: ELISA – RIA.

الأهمية:

- يقترح إجراء البحث عن AAI في إطار استقصاء الداء السكري المعتمد على الأنسولين DID لدى الأقرباء.
- حساسية الاختبار ضعيفة و القيم الإنذارية موثقة بشكل سيء.

أضداد GAD:

- هي أضداد موجهة ضد أنزيم acide glutamique décarboxylase أو (GAD) الذي يتدخل في اصطناع GABA الموجود في خلايا بيتا لانغرهانس.
- يستخدم لاستقصاء و التنبؤ بالداء السكري من النمط الأول.

مستقبلات الأنسولين، أضداد مستقبلات الأنسولين:

- يستخدم في مجالات البحث،و في التناذرات النادرة للمقاومة الشديدة للأنسولين.

البروتينات السكرية:

- ترتبط أهمية إضافة السكر للبروتينات البلازمية بتحديد مستوى سكر الدم خلال فترة تعرض هذه البروتينات للغلوكوز.

الهيموغلوبين Alc:

المبدأ:

- يعتبر A1c المستقلب السكري للهيموغلوبين الجائل.
- تمثل معايرته مرجعاً استذكارياً لمستوى لسكر الدم خلال 6-8 أسابيع جارية.

الطرق:

- (متعددة):
  - قياس اللون clorométrie.
  - الرحلان الكهرباني.
  - الكروماتوغرافي chromatographie على الأعواد أو بـ HPLC، RIA.

القيم الطبيعية: بـ 4-6 % من الهيموغلوبين الكلي.

الأهمية:

1- معيار للمراقبة العلاجية على المدى الطويل للمصابين بالداء السكري .

- يجب شرح قيم HbA1c بالإنتباه إلى أسباب الأخطاء المحتملة: مثل التخزين الطويل للعينات، درجة حرارة الحفظ المنخفضة جداً، وجود اعتلالات الهيموغلوبين، الحمل، فرط ثلاثيات الغليسيريد.

الفروكتوزأمينات:

المبدأ:

- تمثل الفركتوزأمينات مجموع البروتينات السكرية البلازمية بشكل سيتوأمينات.

الطريقة: قياس اللون.

الأهمية:

- معيار تقييم استذكاري لمستوى سكر الدم لفترة أقصر من HbAlc، حوالي 15 يوم تقريباً.
- هام في مراقبة السكري الهضمي.

الاختبارات الديناميكية:

- إن اختبارات تحمل الغلوكوز تقتصر في الممارسة العملية على فرط السكر المحرض بالطريق الفموي Hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO).

فرط السكر المحرض بالطريق الفموي H.G.P.O:

المبدأ: تقييم تحمل الدم لحمل سكري فموي معياري.

الشروط المسبقة:

- نشاط فيزياني طبيعي يستمر لثلاثة أيام قبل الاختبار.
- نظام غذائي يتألف من g 200 على الأقل من مائيات الكربون/اليوم.
- يجب عدم تجنب تناول الأدوية: بشكل خاص: الاستروجينات والبروجسترونات، الساليسيلات، المدرات حاصرات بيتا، القشرانيات السكرية، ...الخ).
- غياب الإصابات المزمنة، وحالات الحمى والرضوض والتداخل الجراحي.

الإنجاز حسب (توصيات منظمة الصحة العالمية OMS):

- صيام المريض منذ ليلة الاختبار، المريض جالس أو مستلق. عدم التدخين أثناء فترة الاختبار.
- يجرى بين 7 و 9 صباحاً.
- تعطى جرعة الغلوكوز بعد 5 دقائق على الأقل من أخذ العينة الدموية البدنية: لدى البالغ g 75 غلوكوز تمدد في ml 300 ماء، أما لدى الطفل: g/kg 1.75 من الوزن المثالي بحيث لا تتجاوز القيمة الأعظمية g 75 .
- لدى المرأة الحامل: إما g 75 غلوكوز ممددة بحسب (OMS) أو g 100 من الغلوكوز الممدد بحسب (OSullivan).

أخذ العينة :

- قبل إعطاء الغلوكوز ثم كل 30 دقيقة لمدة 120 دقيقة (أو أكثر) من أجل معايرة سكر الدم
- تجرى المعايرة بالطريقة الأنزيمية (ليس لمعايرة أنسولين الدم أو C-peptide في الدم أي أهمية إلا في نطاق استقصاء نقص السكر).

النتائج:

المظهر الطبيعي لمنحنى سكر الدم: الذي يتألف من :

- قسم صاعد مع قمة لسكر الدم في الدقيقة 30 (تعكس التفريغ الهضمي والامتصاص المعوي للغلوكوز والمعدل بالاستجابة الأنسولينية).
- جزء نازل، وعودة تدريجية إلى القيم الأساسية في الدقيقة 90 أو الدقيقة 120. متبوعة في أغلب الأحيان بانخفاض قصير الأمد في سكر الدم.

المتغيرات اللامراضية:

- المنحني الذي يسمى بالمسطح (تغيرات سكر الدم أقل من 0.25 g/l) لدى % 10-20من الأشخاص الطبيعيين،
- احتمال ظهور قمة ثانية لسكر الدم في الدقيقة 60 ثم عودة سكر الدم للحالة الطبيعية في الدقيقة 120 (منحني يسمى بثنائي الطور).

التفسير:

- يقوم التفسير على معايرة سكر الدم المحددة من قبل OMS منذ عام 1980 ثم عام 1985 حيث يكفي تحديد سكر الدم في الدقيقة 120 وعلى الريق لوضع للتشخيص.
- يوجد اضطرابان رئيسيان مميزان: السكري الصريح وعدم تحمل الغلوكوز.
- يجب تأكيد هذه الشذوذات سواء كانت على الريق أو أثناء فرط سكر الدم المحرض (HPO) بإجراء اختبار ثان.
- لدى النساء الحوامل تقترح OMS تطبيق طريقة (75 غ غلوكوز عن طريق الفم) و تستخدم نفس المعايير التشخيصية المستخدمة لدى الراشدين (الجدول XIIb)
- يوصي الخبراء الأمريكيون في NDDG بإتباع معايير OSullivan 100gغلوكوز عن طريق الفم، (الجدول xllb).

الجدول رقم 12A :

قيم سكر الدم التشخيصية عند إجراء اختبار فرط سكر الدم الفموي :

Tableau XIIa : Valeurs glycémiques diagnostiques lors de l'HGPO

	Glycémie en mmol/l (g/l)			
	Sang total		Plasma	
	Veineux	Capillaire	Veineux	Capillaire
Diabète sucré				
– chiffre à jeun	≥ 6,7 (≥ 1,20)	≥ 6,7 (≥ 1,20)	≥ 7,8 (≥ 1,40)	≥ 7,8 (≥ 1,40)
– 2 h après glucose	≥ 10,0 (≥ 1,80)	> 11,1 (> 2,00)	≥ 11,1 (≥ 2,00)	≥ 12,2 (≥ 2,00)
Intolérance au glucose				
– chiffre à jeun	< 6,7 (< 1,20)	< 6,7 (< 1,20)	< 7,8 (< 1,40)	< 7,8 (< 1,40)
– 2 h après glucose	6,7 – 10,0 (1,20–1,80)	7,8 – 11,1 (1,40–2,00)	7,8 – 11,1 (1,40–2,00)	8,9 – 12,2 (1,60–2,20)

الجدول رقم 12b :

قيم سكر الدم التشخيصية في الداء السكري الوظيفي :

Tableau XIIb : Valeurs glycémiques diagnostiques du diabète gestationnel (plasma veineux).

Glycémie en mol/l (g/l)				
Charge orale	A jeun	1 h	2 h	3 h
75 g (OMS)	< 7,8 (< 1,40)	–	≥ 7,8 – < 11,1 (≥ 1,40 – < 2,00)	–
100 g (O'Sullivan NDDG)*	5,8 (1,05)	10,6 (1,90)	9,2 (1,65)	7,8 (1,40)

* Diabète gestationnel si deux chiffres sont égaux ou supérieurs aux valeurs du tableau.

ـ محدودية اختبار تحمل السكر:

- الاختبار قليل الفيزيولوجية لأنه يقوم على هضم الغلوكوز النقي.
- قليل الحساسية: الحساسية بالنسبة لاستقصاء الداء السكري بحدود % 60.
- قليل النوعية: النوعية بحدود % 30 تقريباً.
- ضعيف التوقع المستقبلي للداء السكري .
- خاضع لعديد من التداخلات الفيزيولوجية أو الدوائية.
- يجب شرح فرط سكر الدم المحرض فموياً (HPO) دائماً بحذر ورده إلى المضمون السريري (العمر، الوراثة، الحمل ، ....الخ).

اختبار الوجبة (سكر الدم بعد الوجبة):

- يحاول هذا الاختبار إلى إخفاء بعض عيوب اختبار HPO.
- يحترم هذا الاختبار الشروط الطبيعية للتغذية وهي متحملة بشكل أفضل ولكنها ليست مقوننة وتتغير من فريق لآخر.
- مثال : (**الفطور المعياري**): 690 حريرة منها g 80 ماءات الكربون و g 25 بروتينات و g 30 دسم تعطى لفترة 15 دقيقة بعد الأخذ الأولي للعينة.
- إن أخذ العينات من أجل معايرة سكر الدم مماثل لـ HPO .

التفسير:

- إن منحني سكر الدم قابل للمقارنة مع المنحني الملاحظ أثناء HGPO الكلاسيكي سواءً بالنسبة للأشخاص الطبيعيين أو الحوامل.
- إن معايير التفسير قابلة للتوافق مع معايرة OMS.

ملاحظة:

- إن لقياس مستوى سكر الدم بعد الوجبة (بعد ساعتين من تناول فطور كامل) قيمة استقصائية هامة قابلة للمقارنة مع الاختبارات السابقة الذكر.

فرط السكر المحرض بالطريق الداخل وريدي (HPIV):

- لم يعد يستعمل في الاستقصاء الوظيفي حالياً.
- إن إختبار HPIV مفيد في البحث.
- يدرس HPIV الاستخدام المحيطي للغلوكوز.
- يقيم اختبار HPIV الذروة المبكرة لإفراز الأنسولين أثناء الاستقصاء المبكر للداء للسكري المعتمد على الأنسولين عند أقرباء المريض.

الإنجاز:

- يعطى وريدياً خلال دقيقتين 0.33 غ/كغ غلوكوز أعظمياً 35 غ .

العينات :

1-قبل الحقن، ثم كل 10 دقائق لمدة ساعة (لمعايرة سكر الدم).
2- قبل الحقن (T0) وفي الدقيقة 1 و 3 (لمعايرة أنسولين الدم).
تستخدم الطريقة الأنزيمية لمعايرة سكر الدم و معايرة انسولين الدم.

النتائج:

أولاً : يلاحظ منحنى سكر الدم ذو ذروة مبكرة جداً (الدقيقة الرابعة) ثم يحدث انحدار مفاجيء مما يؤدي للحصول على خط مستقيم بعد تحول لوغاريتمي.
يسمح حساب ممال الانحدار بتقدير عامل التمثل النسيجي للغلوكوز "K".

معادلة

$$K = \log 2 \times 100 / t \text{ (en min)}$$

T= زمن نصف تناقص سكر الدم مقارنة مع سكر الدم المستكمل من الخارج إلى TO. $K=0.93/t$

القيم الطبيعية : $k = 1.70 \pm 0.6 \times 10^{-2}$

$K < 1.1$ عدم تحمل الغلوكوز

ثانياً : في دراسة الاستجابة الأنسولينية المبكرة بـ HPIV، يؤخذ بالحسبان مجموع قيم أنسولين الدم في الدقيقة 1 و 3 الذي يكون في الحالة الطبيعية أكبر من 50 µU/10.

- في حال انخفاض القمة المبكرة لإفراز الأنسولين فإنه يتوقع حدوث داء سكري مستقبلي وذلك أثناء الاستقصاء لدى الأقارب.

ملاحظة:

- ليس لأي من هذه الاختبارات الديناميكية أي ضرورة في حال السكري الذي تم التعرف إليه أو في حالة فرط السكر الدم الأساسي.

اختبار الغلوكاغون:

المبدأ: تحريض الإفراز الأنسوليني الداخلي المخزن وخاصة أثناء السكري الابتدائي.

التقنية: حقن أمبولة غلوكاغون 1 mg بالطريق الوريدي أو العضلي.

أخذ العينة: تؤخذ العينات في الوقت 0 و 4 أو 6 دقائق بعد الحقن لمعايرة الببتيد C البلازمي.

استقصاء نقص السكر لدى الراشد

- يقوم تشخيص نقص السكر على اشتراك نقص سكر الدم الذي يقل عن 2.8 mmol/l والأعراض السريرية الشديدة التي تتصحح بسرعة بإعطاء السكر.
- إن الهدف الأساسي للتقييم المخبري هو استبعاد نقص السكر العضوي بواسطة:
  - الاستجواب و القصة السريرية.
  - إثبات أن أنسولين الدم غير متناسب مع سكر الدم وذلك عن طريق تحديد سكر الدم (G) و أنسولين الدم (IRI) أثناء نوبة هبوط سكر الدم .
  - بحساب نسبة IRI/G أو نسبة Turner بعد ليلة من الصيام.
  - إجراء تجربة الصيام الطاقي التام التي تمثّل الاختبار التشخيصي الدقيق.

A/المعايرات القاعدية:

نسبة IRI/G أو نسبة Turner:

الأهمية:

- أثناء نوبة هبوط سكر الدم بعد فترة طويلة من تناول الوجبة أو بعد ليلة من الصيام أو أثناء اختبار الصيام المديد.
- يسمح هذا الاختبار بتأكيد استقلالية الإفراز الأنسوليني لأورام بيتا لانغرهانس عن حالة فرط الأنسولين الوظيفي وتمييز الإفراز غير المتناسب للأنسولين.

الحساب والتفسير:

Rapport de Turner = IRI(µU/ml)x 100 / G (mg/100 ml) – 30

التفسير:

- تقل النسبة عن 30 % لدى الأشخاص الطبيعيين.
- تقل عن 50 % لدى الأشخاص البدينين.
- تزيد عن 200 % في أورام الأنسولين.
- يشك بالإصابة عندما تتراوح النسبة بين 50-200 % على الريق.

الببتيد C:

الأهمية:

1- أثناء الشك بنقص السكر المصطنع بالأنسولين الخارجي.
2- نقص سكر الدم.
3- ارتفاع أنسولين الدم.

4- انخفاض الببتيد C.

طليعة الأنسولين أو pro-insuline:

الطريقة:

- المعايرة الشعاعية المناعية الأكثر نوعية أو بعد الفصل بالكروماتوغرافيا على الأعواد أو تقنية HPLC.

الأهمية:

- في تشخيص نقص السكر الورمي.
- يمثل طليعة الأنسولين في الحالة العادية 20 % من الأنسولين الجائل.
- في أورام الأنسولين، ترتفع النسبة حتى 90 %.

B/اختبار التثبيط:

الصيام الحروري التام:

- اختيار موجه لتشخيص الورم الأنسوليني أو نقص السكر العضوي حيث نستخدم (نظام Conn الغذائي = 50 g سكريات، 50 g بروتيدات، 75 g ليبيدات في اليوم لمدة 3 أيام، لم يعد يستعمل هذا النظام حالياً).

1. يجرى في المشفى .
2. يستمر الصيام الكامل لمدة 24 ساعة على الأقل.
3. يفضل الصيام المطول حتى 72 ساعة مع الجهود الفيزيائية المعيارية حتى صباح اليوم الرابع.

أخذ العينة:

- في الساعة 8، 12، 18 وأثناء جميع التظاهرات السريرية من أجل معايرة سكر الدم والأنسولين وحساب نسبة تورنر.
- يجب الانتباه إلى احتمال حدوث :

1- نقص السكر الكاذب .

2- نقص السكر الذي يقل عن 0.4 gl/l = 2.5 mmol/l دون أعراض سريرية .

3- ارتفاع أنسولين الدم لدى الفتيات الشابات النحيفات أو في فترة اليأس).

اختبار الأنسولين:

المبدأ:

- البرهان على استقلالية الإفراز الورمي الأنسوليني عن إفراز الأنسولين الداخلي المحرض بنقص السكر .

التقنية:

- المريض على الريق منذ الليلة السابقة للاختبار.
- تسريب 0.1 u/kg/h من الأنسولين السريع (الممدد بالسيروم الفيزيولوجي 9%) بواسطة المحقن.

أخذ العينة:

- في الزمن الأساسي (القاعدي) -15 و 0 دقيقة ثم كل 10 دقائق لمدة ساعة، و كل 30 دقيقة لمدة ساعتين (المدة الكلية للاختبار: 3 ساعات) وذلك من أجل معايرة سكر الدم و الببتيد C.

النتائج:

1. **الحالة الطبيعية**:
   a. يكون الاختبار فعالا إذا حصل هبوط سكر الدم بنسبة 50 % من القيمة الأساسية (القاعدية) بين الدقيقة 30 و الدقيقة 60.
   b. يحصل الانخفاض الأعظمي للببتيد C بين الدقيقة 90 و 120 تحت 1.2 ng/ml.
2. **في حال الورم الأنسوليني**:

- لا يحدث انخفاض الببتيد C ويبقى أكبر من 1.5 ng/ml.
- إن هذا الاختبار متحمل بشكل جيد ولكنه غير مطلق بسبب احتمال حصول قيم سلبية خاطئة وهو مع ذلك يعتبر الاختبار الأكثر نوعية بين الاختبارات الديناميكية.

C/ اختبار التحريض:

- قليلاً ما يجرى هذا الاختبار بسبب ضعف نوعيته.

فرط سكر الدم المحرض فموياً HGPO المديد لمدة 5 ساعات:

الاستطباب:

- في حال الشك بنقص السكر الوظيفي أو "الإرتكاسي" أو بعد الوجبة.

إجراء الاختبار: يماثل HPO العادي ولكن:

- تؤخذ العينات كل 30 دقيقة لمدة 5 ساعات.
- معايرة سكر الدم وأحياناً أنسولين الدم.

التفسير:

1- صعب بسبب التشتت الكبير لنتائج سكر الدم وأنسولين الدم.

2- يقوم تشخيص نقص السكر الوظيفي على اشتراك وجود:

- علامات سريرية دالة.
- سكر دم منخفض أقل 0.45 g/l = 2.5 mmol/l مع قمة أنسولين مبكرة.
  1. ابتداءاً من الدقيقة 60 (نقص سكر الدم ناتج عن التفريغ الهضمي السريع).
  2. ابتدءاً من الساعة الثانية حتى الخامسة (نقص سكر الدم الإرتكاسي).

اختبار الغلوكاغون:

المبدأ: - التحريض المباشر لإفراز الأنسولين.

التقنية:- يصوم المريض اعتباراً من الليلة السابقة ليوم الاختبار.

- يحقن 1 mg غلوكاغون عضلياً خلال (2 دقيقة).

أخذ العينة:

- قبل الحقن ثم كل 10 دقائق لمدة ساعة وكل 30 دقيقة لفترة الساعتين التاليتين من أجل معايرة سكر الدم وأنسولين الدم والببتيد C.

النتائج:

الاستجابة طبيعية:

- قمة سكرية في الدقيقة 30 (حوالي % 40 من القيمة الأساسية وقمة أنسولينية مبكرة في الدقيقة 10 أقل من 150 µg/ml..

في حال الورم الأنسوليني:

- تحدث استجابة أنسولينية شديدة ومطولة، تزيد في الحالة الطبيعية عن 200 µg/ml.

الاستطباب:

- الورم الأنسوليني.
- يستعمل هذا الاختبار أيضاً في البحث عن عوز الغليكوجين أو داء الغليكوجين.

اختبار الأرجينين:

المبدأ: الأرجينين حمض أميني يحرض بشكل مباشر إفراز الأنسولين.

التقنية:

- المريض صائم ونائم منذ 30 دقيقة.
- تسرب الأرجينين (فلاكونه 400= ml 25 g) بدون غلوكوز بالحقن الوريدي لمدة 30 دقيقة.
- لدى البالغ الذي يزيد وزنه عن 50 kg نعطي 25 g ، ولدى الطفل والراشد الذي يقل وزنه عن 50/kg نعطي 0.5 g/kg.
- تؤخذ العينات قبل التسريب وكل 15 دقيقة لمدة ساعة ونصف من أجل معايرة سكر الدم وأنسولين الدم.

النتائج:

الحالة الطبيعية: تحدث قمة أنسولينية في الدقيقة 30، أقل من 100 µu/ml.

في حال الورم الأنسوليني:

- تحدث استجابة أنسولينية شديدة تزيد عن 150 µu/ml.

اختبار التولبوتاميد (Dolipol):

المبدأ:

- التولبوتاميد هو سلفاميد مخفض لسكر الدم يحرض إفراز الأنسولين بشكل مباشر.
- اختبار قليل الحساسية وخطر بسبب احتمال حدوث نقص سكر شديد مطول.
- لا ينصح بإجرائه.

اختبار اللوسين:

المبدأ: - اللوسين هو حمض أميني محرض لإفراز الأنسولين بشكل مباشر مؤدياً لحدوث نقص سكر تالي تدريجي.

التقنية:

- يعطى اللوسين (150 mg/kg لدى البالغ) فموياً، على الريق.

أخذ العينة:

- في الفترة الأساسية ثم كل 15 دقيقة لمدة ساعتين، يعاير سكر الدم وأنسولين الدم.

التفسير:

- اختبار قليل الحساسية.
- في حال الورم الأنسوليني، يزيد انخفاض السكر عن 40 % من قيمة السكر الأساسي وترتفع قمة الأنسولين فوق 150 µu/ml.

استخدام البنكرياس الاصطناعي:

- يسمح بحساب العتبة السكرية الضرورية للحفاظ على سكر الدم في غياب الوارد الأنسوليني.
- تكون هذه العتبة السكرية كبيرة في حال الورم الأنسوليني مبرهنة على الإفراز الغير متناسب للأنسولين.
- يستخدم بشكل خاص قبل وبعد العمل الجراحي لتأكيد الاستئصال الكامل للنسيج الورمي الذي يترافق بانخفاض في عتبة الغلوكوز.

استقصاء نقص السكر لدى الأطفال

- يمكن تصنيف الأسباب المرضية لنقص السكر لدى الأطفال في 4 مجموعات:
  1. فرط الأنسولين.
  2. عوز أنزيمي.
  3. عوز هرموني.
  4. اضطراب وظيفي مترافق مع حماض خلوي.
- يجب أن يتكامل الاستقصاء الحيوي لنقص السكر لدى الأطفال مع الأعراض السريرية.
- لا يقوم تشخيص نقص سكر الدم على اختبار الصيام لمدة 3 أيام وهو الاختبار الغير مستطب لدى الأطفال الصغار والذي يأتي القليل من المعلومات.
- بسبب المخزون القليل من الغليكوجين لدى الطفل، يلاحظ انخفاض مستوى سكر الدم أقل من (2.80 mmol/l =0.5 g لدى 80 % من المرضى بعد 24 ساعة من الصيام.
- إضافة إلى الاختبارات المحددة سابقاً لدى الراشد، تقوم الدراسة المخبرية للتنظيم السكري لدى الأطفال على اختبارات دقيقة (مؤقتة بالدقائق) تدرس التغيرات العفوية أو المحرّضة لسكر الدم.

دراسة الدورة اليومية العفوية لسكر الدم:

- (الساعة 9، 11، 16، 20).
- تعطى الوجبات الطبيعية في الساعة 8، 12، 19.
- يعاير الأنسولين في نفس الوقت لإثبات وجود فرط أنسولين نسبي.
- يعاير البيتا هيدروكسي بوتيرات (الجسم الكيتوني الذي يوجد بشكل طبيعي بأعداد كبيرة في حالة نقص السكر التالي لحالة الصيام لدى الأطفال).
- يشير غياب الدورة اليومية على نقص سكر الدم مع زيادة أنسولين الدم.

A/ اختبارات نقص السكر المحرضة:

- إن استطبابات اختبارات السكر المحرّضة والتي يعتقد بأنها تؤدي إلى هبوط سريع وعميق في الغلوكوز الدموي يجب أن ستجرى بعناية وحذر.

اختبار الأنسولين:

المبدأ: كما هو الحال لدى البالغ.

الطريقة:

- يسرب 0.05-0.1 uI/kg من الأنسولين لكل kg من الوزن المثالي لمدة ساعة بالمحقنة.

اخذ العينة: كما هو الحال لدى البالغ.

التفسير: كما هو الحال لدى البالغ.

اختبار التحريض بـ Leucine: نفس اختبار البالغ.

اختبار التحريض بالتولبوتاميد:

- لم يعد يستعمل هذا الاختبار بسبب نتائجه الغير ثابتة لدى الأطفال وتحمله السيئ.

اختبار الصيام لمدة 24 ساعة:

الطريقة:

- يبدأ الساعة 12 ظهراً في اليوم الأول، لا يتناول الطفل سوى الماء خلال 24 ساعة التالية.

المعايرة:

- تجرى المعايرة في نفس الوقت للغلوكوز والأنسولين والكورتيزول وهرمون النمو والأحماض الأمينية والأحماض الدسمة الحرة وحمض اللبن البلازمي و3-هيدروكسي بوتيرات، في الزمن 0 والساعة 24 من الاختبار.
- يراقب سكر الدم أثناء كامل فترة الصيام.
- يمكن أن يُتمم هذا الاختبار باختبار التحريض بالغلوكاغون قبل وبعد فترة الصيام.

الرجيم الغذائي المنخفض الحريرات والمولد للأسيتون:

- في بعض الحالات تتمم الخطة الاستقصائية بنظام غذائي منخفض الحريرات مولد للكيتون بعد ليلة صيام، يعطى في هذا النظام 1200 حريرة لكل m^2 1.73من سطح الجسم بنسبة % 67 بشكل ليبيدات، % 16 بشكل ماءات الكربون و % 17بشكل بروتيدات.
- يعاير سكر الدم والحموض الدسمة الحرة والحموض الأمينية و3-هيدروكسي بوتيرات كل 4 ساعات لمدة 24 ساعة يبحث عن الأجسام الكيتونية في كل تبول.

B/تجارب فرط سكر الدم المحرّض:

فرط سكر الدم المحرض بالطريق الفموي أو داخل وريدي:

الطريقة:

- يعطى 1.75 g/kg من الوزن المثالي غلوكوز (الأعظمي 75 g) عن طريق الفم أو يحقن 0.5 g/kg من الوزن المثالي غلوكوزا.
- تجرى المعايرة في نفس الوقت لسكر الدم والأنسولين وأحياناً لقيم اللاكتات والبيروفات لفترة 3 ساعات.

اختبار الغلوكاغون:

المبدأ:

- يقيم اختبار الغلوكاغون مخزون الغليكوجين الكبدي وإمكانية تحريكه.

الطريقة:

- يحقن 0.03 mg/kg غلوكاغون عضلياً.
- تؤخذ عينات دموية لمعايرة سكر الدم والأنسولين وأحياناً حمض اللبن في الزمن القاعدي في الدقيقة 10 وكل 30 دقيقة لمدة 120 دقيقة.
- أحياناً، يمكن تقييم استجابة هرمون النمو لهذا الاختبار في الساعة الثالثة.

التفسير:

- لا يزيد سكر الدم إلا في حال وجود مخزون غليكوجيني قابل للتحريك من قبل الغلوكاغون.
- يشير عدم حدوث الارتفاع إلى داء خزن الغليكوجين.

الخلاصة

- عملياً، يوجه وجود ضخامة كبدية نحو إصابة أنزيمية كبدية، و ما نقص السكر في أغلب الحالات إلا أحد الأعراض السريرية .
- يعتقد بأن العديد من الأعواز الأنزيمية تؤدي إلى نقص السكر عند الأطفال.
- يتأكد التشخيص بوجود ضخامة كبدية وبنتائج الدراسة الأنزيمية للخزعة الكبدية أو الدموية.

داء الغليكوجين:

- النمط I (نقص غلوكوز -6- فوسفاتاز)، النمط III (نقص أميلو-1-6-غلوكوزيداز)، النمط VI (نقص الفوسفوريلاز).

- في النمط I
  1. نقص سكر دم شديد.
  2. اختبار الغلوكاغون سلبي.
  3. وجود حماض كيتوني وحماض لبني.

نقص glycogéne synthétase:

- مع ضخامة كبدية و حماض : حساسية كبيرة لاختبار الصيام .

نقص الفروكتوز-1، 6-دي فوسفاتاز:

- نقص سكر الدم مع حماض كيتوني، حماض استقلابي وفرط حمض اللبن.

داء الدم الغالاكتوزي الخلقي (عوز galactose-1-phosphate-uridyltransferase):

- فرط سكر دم مبكر بعد الوجبات، تشمع كبد، داء النبيبات الكلوية، اضطرابات ذهنية.
- يقوم التشخيص على التثبت من مرجعات السكر في البول (لا تتفاعل مع أشرطة الغلوكوز أوكسيداز) واختبار الغالاكتوز وريدياً (1 g/kg) ودراسة الفعالية الأنزيمية.

- **عدم تحمل الفروكتوز (عوز fructose-1-phosphate-aldolase):**

1- نقص سكر الدم بعد الوجبات (بالفركتوز).
2- اختبار الغلوكاغون سلبي، يتبع اختبار تحمل الغروكتوز وريدياً (0.5 g/kg من الوزن) نقص سكر دم مبكر مع نقص فوسفات الدم وفرط حمض اللبن.
3- بعد استبعاد نقص سكر الدم بالعوز الأنزيمي أو نقص سكر الدم المرتبط بعيب غدي صماوي (مهادي نخامي أو قشر كظري) فإن المشكلة الأساسية هي التمييز بين فرط الأنسولين العضوي ونقص سكر الدم الوظيفي أو نقص سكر الدم بفرط الحساسية للوسين.
4- يقوم تشخيص الورم البنكرياسي عند الأطفال على إثبات وجود فرط الأنسولين مطلق أو نسبي وذلك عن طريق المعايرات المتكررة الساكنة و الديناميكية والمحرضة للغلوكوز والأنسولين (كما هو الحال لدى البالغ).
5- من المفيد معايرة بيتا-هيدروكسي بوتيرات الدموي الذي ينخفض في حال فرط الأنسولين.
6- لا تجرى اختبارات تحريض الإفراز الأنسوليني باللوسين إلا في حال استمرار الشك.

7- يمكن أن يترافق نقص سكر الدم المجهول السبب المفرط الحساسية للوسين، مع فرط تنسج خلايا بيتا وجزر لانغرهانس و يقوم التشخيص على إيجابية اختبار اللوسين.

في نهاية هذه الموازنة:

- تبقى بعض حالات نقص سكر الدم غير مفسرة وتصنف كنقص سكر وظيفي مع حماض كيتوني يتميز بتحمل سيئ للصيام و النظام الغذائي المنخفض الحريرات و المولد للكيتون.

الداء السكري وعدم تحمل الغلوكوز

تشخيص الداء السكري الصريح:

عندما يتحقق أحد الشرطين التاليين:

- لوحة سريرية موجهة (تعدد التبول وتعدد مرات الشرب، بوال كيتوني، هزال) وارتفاع ثابت وغير قابل للنقاش في سكر الدم.
- ارتفاع سكر الدم على الريق في عدة عينات:
  1. سكر الدم الوريدي أكبر من 7 mmol/l (1.20 g/l)
  2. سكر الدم الشعري أكبر من 7 mmol/l (1.20 g/l)
  3. سكر البلازما الوريدية أكبر من 8 mmol/l (1.40 g/l)
- يرتفع سكر الدم بعد ساعتين أثناء HPO وفقاً لمعايير OMS (إن اثنين من HPO ضرورياً من أجل التشخيص)

اختبار عدم تحمل الغلوكوز:

- نفس معايير OMS أثناء HPO (فرط سكر الدم المحرض بالطريق الفموي).

استقصاء سكر الدم أثناء الحمل:

- يجب إنجازه روتينياً: قبل الأسبوع 10 في حال وجود سوابق عالية للداء السكري وضخامة الجسم والسمنة ....الخ. وفيما عدا ذلك بين الأسبوع 24 و 28 من الحمل.

نقص سكر الدم: يقدم الشكل 12 سير التشخيص

الصورة رقم 12 : نقص سكر الدم :

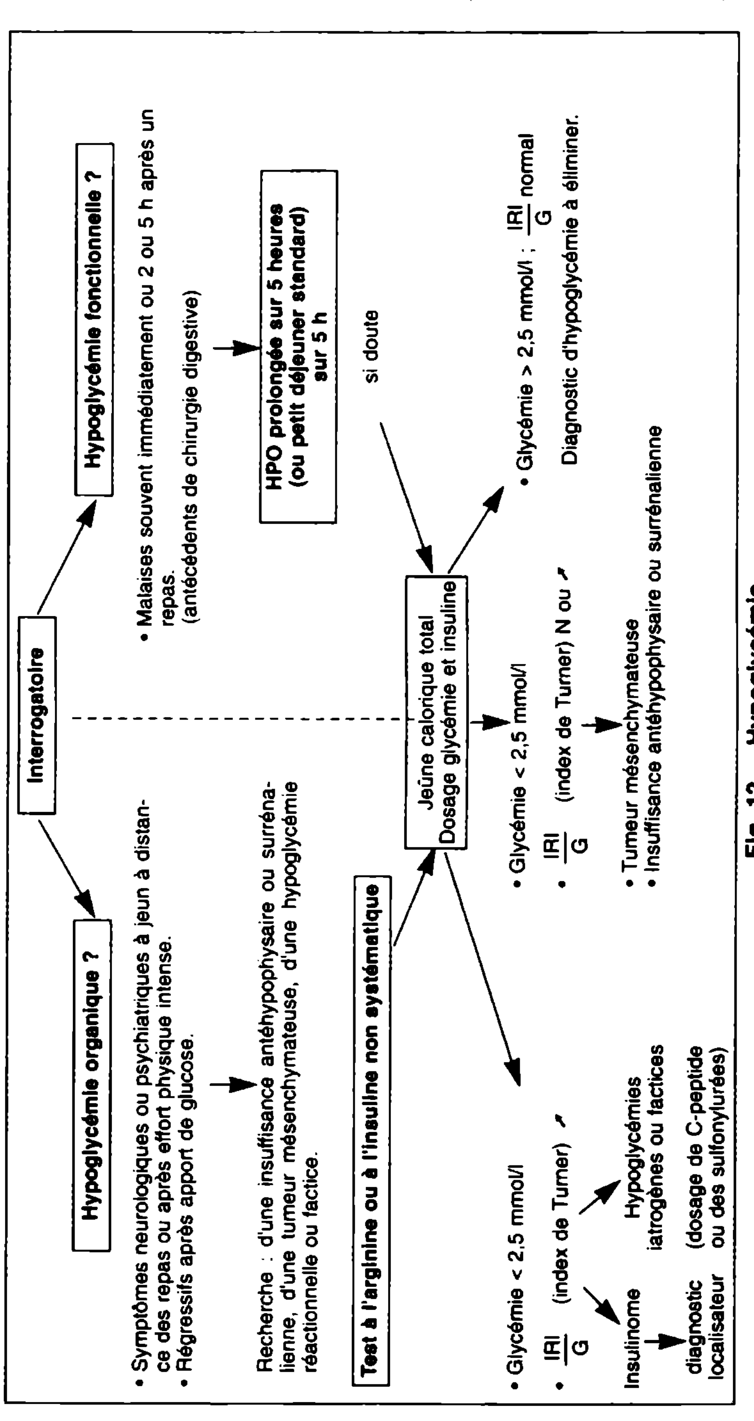


Fig. 12. – Hypoglycémie.

استقلاب الدسم

الليبوبروتينات والتصلب العصيدي

الليبوبروتينات البلازمية:

- تصنف الليبوبروتينات حسب كثافتها أو هجرتها بالرحلان الكهربائي. و أكثرها شهرة:

الكيلوميكرونات:

- جزيئات دسمة بشكل معلق.
- مسؤولة عن عكر المصل.
- تتألف بشكل خاص من ثلاثيات الغليسيريد الآتية من الغذاء.
- تتحطم مباشرة بتأثير الليبوبروتين ليباز (LPL).

VLDL (very low density lipo-proteines) :

- الليبوبروتينات منخفضة الكثافة جداً أو طليعة البيتاليبوبروتين.
- تتألف بنسبة 90% من ثلاثيات الغليسيريد المفرزة من الكبد.
- تتحطم في الدوران بتأثير الليبوبروتين ليباز الذي يحرر ثلاثيات الغليسيريد محولاً إياه إلى ليبوبروتينات ذات الكثافة المتوسطة IDL ثم LDL.

LDL (low density lipoproteines) : الليبوبروتينات منخفضة الكثافة:

- البيتاليبو بروتين.
- تحتوي بشكل خاص على الكولسترول.
- يتثبت أبوبروتينها، الأبوبروتين B، على المستقبلات الغشائية مما يسمح بإدخال LDL.

HDL (high density liipoproteine): الليبوبروتينات عالية الكثافة:

1. ألفا ليبوبروتين خليط غني بالكولسترول بشكل خاص.
2. يكون فيه الأبوبروتين A مسيطراً.
3. يؤمن عودة كولسترول النسج المؤسر إلى الكبد.

الأبوبروتينات: (منشطات أنزيمية، منظمات استقلاب):

الأبوبروتين A:

- مكون رئيسي لـ HDL.
- له نوعان APOA-I و APOA-II.
- APOA-I هو العامل المساعد لأنزيم lécithine-cholestérol-acyltransférase (LCAT)

ApoB:

- يشكل 98% من بروتينات LDL و 40 % من بروتينات VLDL.
- يتعرف على مواقع المستقبلات الغشائية خارج الكبدية التي تؤمن تقويض LDL.

ApoC:

- يتألف من 3 بولي ببتيدات CI و CII و CIII.
- تشكل 30% من بروتينات الدقائق الكيلوسية و 50% من بروتينات VLDL و 10 % من HDL.
- إن ApoC-II مفعل أساسي للأنزيم LPL.

ApoE:

1. توجد أشكاله الثلاثة الرئيسية في VLDL و LDL و HDL.
2. يوجد تعدد شكلي و أنماط شكلية منه تساهم في تحديد ألفة المستقبلات الغشائية لـ LDL.
3. يملك Apo-E4 الألفة الأكثر قوة وبالتالي يستطيع VLDL الذي يحتوي على E4 أن يدخل في تنافس مع مستقبلات LDL الأمر الذي يهدد بتأخير تقويضها.

الأنزيمات:

• الليبوبروتين ليباز (LPL):

1. مسؤول عن انحلال ثلاثيات الغليسيريد والدقائق الكيلوسية و VLDL ويفعل بإعطاء الهيبارين.
2. يؤدي نقصه إلى فرط ثلاثيات الغليسيريد الأساسي مع فرط الدقائق الكيلوسية.

• التري غليسيريد ليباز الكبدي (TGLH):

- يساهم في تحويل VLDL المتبقي إلى LDL.

- **الليستين كولسترول أسيل ترانفسيراز (LCAT):**

- يقوم بأسترة الكولسترول الذي ينقله HDL ويؤدي نقصه إلى حدوث فرط كولسترول نتيجة انخفاض إطراحه.

تنظيم استقلاب الدسم: يعتمد على 3 أمور:

- **المورثات :**

- (الأبوبروتين – الفعالية الأنزيمية).

- **النظام الغذائي:**

1. تزيد الحموض الدسمة المشبعة مستوى كولسترول الدم.
2. بينما تميل الحموض الغير مشبعة الأحادية والثنائية إلى إنقاصه.
3. يزيد الغذاء الغني بالسكريات والفقير بالدسم اصطناع VLDL ويخفض LDL و HDL.
4. يؤدي فرط الوارد الطاقي إلى اضطراب ليبيدات الدم (زيادة LDL وانخفاض HDL).

- **الغدد الصم:**

a. **الهرمونات الدرقية :**

- تؤثر على العديد من جوانب استقلاب الدسم.
- تساعد في آن واحد على اصطناع و إطراح كولسترول LDL،HDL.
- اعطاء الهرمونات الدرقية يخفض من قيم HDL , LDL

b. **الأنسولين:**

- يساعد فرط الأنسولين على حدوث فرط ثلاثيات الغليسيريد.

c. **القشرانيات السكرية**: يؤدي فرطها إلى زيادة ليبيدات الدم.

d. **الستيروئيدات الجنسية:**

- تزيد الأستروجينات الطبيعية تركيز كولسترول HDL.
- يزيد الإيتنيل أستراديول ثلاثيات الغليسيريد.
- تخفض البروجسترونات الأندروجينية قيمة كولسترول HDL.

الدورة الإستقلابية للكولسترول والليبيدات:

1. تجول الليبيدات الغذائية في الدوران بشكل دقائق كيلوسية وأحماض دسمة حرة بعد مرورها في اللمف والأوردة الحشوية على التوالي.
2. تحت تأثير LPL على الليبيدات ، تقبط من قبل الكبد الذي يستعملها لاصطناع الليبوبروتينات VLDL اعتباراً من ثلاثيات الغليسيريد والكولسترول الموجودين.

3. يتحول VLDL إلى LDL الذي يخترق مع الكولسترول الذي بداخله إلى داخل الخلايا بعد تثبيته على مستقبلات نوعية بتوسط ApoB.
4. داخل الخلايا، يحرر LDL - كولسترول الذي يثبط بدوره الاصطناع الداخلي للكولسترول بآلية التنظيم الذاتي.
5. تعتمد عودة الكولسترول إلى الكبد على كفاءة ApoA في استخلاص الكولسترول الخلوي لتشكيل HDL-كولسترول الذي يطرح بعد أسترته في الصفراء.
6. يخزن LDL كولسترول عند زيادته في الجدار الشريانية حيث يساهم في عملية نشوء العصيدة الشريانية، ويخزن هناك بواسطة البالعات التي بواسطتها يستطيع الاختراق إلى الخلايا دون ارتباط إلى مستقبل .

الاستقصاء:

في الدم:

- يجب اجراءه بعد 12 ساعة صيام.
- يدل مظهر المصل على حالته: يعكس العكر والمنظر الحليبي عيب أو اضطراب في التصفية أو اصطناع مفرط لليبوبروتينات الغنية بثلاثيات الغليسيريد.
- تطوف الدقائق الكيلوسية معطية مظهر القشدة crémage.

توجد 3 معايير ليبيدية:

- **معايرة الليبيدات الكلية** (8-7 g/l تقريباً) وهي دون فائدة .
- **الكولسترول الكلي**:
- معايرة رئيسية.
- تتغير قيمته حسب العمر والنشاط الفيزيائي والتغذية.
- إن القيم الطبيعية 2.5-1.4 g/l
- لدى الرجل 2.4-1.7 g/l ولدى المرأة).
- وتنخفض القيم الطبيعية مع عوامل الخطر المولدة للعصيدة وتكون عتبتها ثابتة عند 2 g/l قبل عمر 30 سنة.
- **ثلاثيات الغليسيريد**:
- يجب معايرتها على الريق، تتراوح القيم الطبيعية بين 2-0.5 g/l .
- يمكن حدوث ارتفاع بتركيز ثلاثيات الغليسيريد بتناول الكحول ووجود مقاومة للأنسولين وعدم تحمل الغلوكوز، ....الخ.

تحليل خطر حدوث العصيدة:

1. يتعلق بالتمييز بين اضطراب دسم الدم واضطراب ليبوبروتينات الدم.
2. تزيد الليبوبروتينات ذات الكثافة المنخفضة LDL خطر حدوث العصيدة بينما لليبوبروتينات مرتفعة الكثافة (HDL) تأثيراً واقياً معروفاً .

1- الكولسترول HDL:

1. يجب قياسه بطريقة الترسيب بالفوسفوتنغستات-المنغنيز و يتراوح عادة بين 0.45-0.7 g/l.
2. يساهم في تحديد خطر حدوث العصيدة عن طريق نسبة: الكولسترول الكلي\الكولسترول HDL التي تكون في الأحوال الطبيعية أقل من 5.
3. إن HDL غير متجانسة في الحقيقة ولكن من غير الممكن تحديد مكوناتها بالاستقصاء الروتيني.
4. نميز تحت-جزئيين من HDL-C حسب ميزات الكثافة وقابلية الترسب حيث تمثل: HDL_2 الجزء المضاد لتشكل العصيدة بشكل نوعي أما HDL_3 ليس له دوراً واقياً.

2- الكولسترول LDL:

- يحسب انطلاقاً من الكولسترول الكلي وكولسترول HDL وثلاثيات الغليسيريد بمساعدة صيغة Friedewald (بشرط أن تكون قيمة TG أقل من 3 g/l).

Chol.LDL g/l = chol.total -(TG/5 + chol.HDL)

- يجب أن تكون القيمة الطبيعية لـ LDL-كولسترول أقل من 1.35 g/l.

3- الأبوبروتين A_1 و B:

- تشكل معايرتهما دنوا كمياً غير مباشر من أجزاء الكولسترول.
- يرتبط $ApoA_1$ بالكولسترول HDL، ويرتبط ApoB بالكولسترول LDL.
- تعتمد القيم الطبيعية على تقنيات المعايرة: 16.6-1.1 g/l بالنسبة لـ Apo-A1، 1.3 g/l وأقل بالنسبة لـ Apo-B.
- إن معايرة $ApoA_1$ و B ليست معيارية حالياً.
- يمكن أن يتراوح تركيزهما من القيمة البسيطة إلى المضاعفة حسب الطريقة المستعملة.
- من المستحيل مقارنة المعايرات التي تجريها مخابر مختلفة.

4ـ مشعر تكون العصيدة:

- يهدف إلى تحديد الخطر وتحديد القيم المطلقة:

1- chol.total / chol.HDL < 5
2- chol.LDL / chol.HDL < 3.5
3- ApoB / $ApoA_1$: 0.80-1.60

- ليس لهذه الطريقة أهمية إلا في حالة الأشخاص الذين يكون لديهم مستوى كولسترول الدم HDL-C (أقل من 0.3 g/l) أو الذين يكون لديهم خطر وعائي مرتفع.
- وفقاً لهذه النظرة، فإن HDL يتركب من ليبوبروتينين أساسيين:

1- LpA_1: الذي لا يحوي إلا Apo A_1.
2- Lp A_{II} الذي يحتوي Apo-AI و Apo-AII.

- إن Lp A_1 هي فقط التي تملك تاثيراً مضاداً لتشكل العصيدة بتداخلها في نقل وعودة الكولسترول.
- تسمح معايرة Lp A_1 بتقييم الخطر بشكل مكرر.

المعايرات الأخرى لليبيدات الدم :

1ـ الأحماض الدسمة الحرة:

- مؤشر على تحلل الدسم وليس لها أهمية في الروتين السريري.
- لا نحصل بمعايرتها على أي عنصر هام من أجل تحليل اضطراب ليبيدات الدم.

2ـ الفوسفوليبيدات:

- على الرغم من أن النسبة المئوية للفوسفوليبيدات أكثر ثباتاً نظرياً من النسبة المئوية للكولسترول في الليبوبروتينات المختلفة.
- لكن معايرتها دون أهمية في الروتين السريري.

3ـ تخطيط الشحوم:

- قد يكون من المفيد دراسة حركية الجزيئات الليبيدية بالرحلان الكهربائي على جل gel الأغاروز أو على أوساط أخرى.
- تزداد أهميته عند مساهمته في تصنيف فرط ليبوبروتينات الدم.
- عملياً ليس له أهمية في حال فرط الكولسترول المفرد.
- إنه هام من أجل فصل الدقائق الكيلوسية عن ثلاثيات الغليسيريد الأخرى أو لتحديد بعض الأشكال النادرة لفرط شحوم الدم المختلط.

- هو مهم عندما لا يكون اضطراب شحوم الدم محدداً بشكل واضح، إنه الوحيد عملياً الذي يسمح بتحديد فرط شحوم الدم من الصنف III في تصنيف Frederickson (ارتفاع بيتاليبوبروتين) النادر وتمييزه عن حالات فرط الشحوم المختلطة الأخرى.

4-Lp (a): أو (sinking)

- هو الليبوبروتين الذي يهاجر إلى الموقع قبل بيتا pré-beta: عند ارتفاعه عن 300 mg/l يشكل عامل خطورة قلبي وعائي مستقل.
- لا تزال معايرته حتى الآن صعبة بسبب تشابهه الكبير مع البلازمينوجين.
- إن تركيزه ثابت بمرور الوقت.
- تكفي معايرته لمدة واحدة بسبب تركيبه الوراثي الشديد النوعية.

الاستقصاءات الديناميكية:

- اقترحت العديد من الاختبارات الليبدية (وجبة اختبار أو فرط شحوم الدم المحرَّض).
- لم تعتمد أي واحدة منها.
- يقوم اختبار الهيبارين على تقييم فعالية الأنزيم LPL وذلك بحساب الحموض الدسمة الحرة المتحررة بعد حقن الهيبارين.

الخلاصة:

- تكفي معايرة الكولسترول الكلي وثلاثيات الغليسيريد لتحديد أغلب اضطرابات شحوم الدم من أجل وضع المعالجة.
- يجب إجراء الاستقصاء العائلي عندما يكون ذلك ممكناً.
- ليس لتحليل الخطورة أي أهمية إلا في حالة فرط كولسترول الدم.
- تزود معايرة كولسترول HDL وحساب كولسترول LDL دنواً مهماً من الحقيقة ولكن معايرة الأبوبروتينات هي الأكثر أهمية:
  نسبة $Apo\text{-}A_1/Apo\text{-}B$، ولكن قد يكون أفضل معايرة أجزاء $Lp\ A_1$.
- إن لتخطيط الشحوم أو معايرة (Lp (a أو الأبوبروتينات الأخرى (C أو E) استطبابات محددة بدقة.
- أخيراً يجب تفسير كل اضطراب في شحوم الدم في سياق مرضي دقيق، ونذكر بتواتر اضطرابات الشحوم أثناء الإصابة بقصور الدرق والآفات الكبدية والكلوية والسمية الكحولية والسكري والمعالجة بالقشرانيات وحتى الحمل.

تصنيف فرط الشحوم البدئي:

- لقد اقترحت العديد من التصانيف، إن أكثرها شهرة هو تصنيف Frederickson الذي يقوم على الرحلان الكهربائي لليبوبروتينات.
- وهو يصنف 5 أنماط لفرط شحوم الدم.
- ويمكن نقده لكون نتائجه غير مستقرة (يمكن أن تتغير مع الوقت) ولا تأخذ في حسبانها الأهمية الإنذارية للشذوذات المصنفة.
- كما أنه يعتمد على ركائز مستعملة لإنجاز الرحلان الكهربائي. !
- إن التصنيف المقترح من قبل De Gennes هو أكثر بساطة وعملية لأنه يقوم على القيم المفردة للكولسترول وثلاثيات الغليسيريد.
- إن التصنيف على أساس درجة الآبوبروتينات لا يفسر الشذوذات.
- بالرغم من أنه كثير من اضطرابات الشحوم لها شذوذ وراثي أو أكثر فإن جميع اضطرابات شحوم الدم تقريباً يمكن تصنيفها ضمن:

أحد الأصناف التالية:

فرط كولسترول دم عائلي (IIa):

- فرط كولسترول الدم المفرد مع زيادة كولسترول LDL نتيجة نقص نسبي أو كلي في مستقبلات LDL.

فرط ثلاثيات الغليسيرد العائلي IV : غالباً ما يكون مرتبطاً بالبيئة.

فرط شحوم الدم المختلط العائلي (IIb):

- ارتفاع الكولسترول وثلاثيات الغليسيريد يمكن أن تتغير غالباً بمرور الزمن لدى نفس الشخص.

الأشكال النادرة لفرط شحوم الدم (العائلية):

1- خلل البيتاليبوبروتينات العائلي:

- يؤدي Apo E الشاذ إلى تشويش استقلاب الكولسترول الجائل وارتفاع الكولسترول وثلاثيات الغليسيريد، وهو مولد بشكل كبير للعصيدة، ويتميز على مخطط الرحلان الكهربائي بعصابة رحلان كبيرة تمتد من العصابة بيتا إلى العصابة قبل بيتا.

2_ فرط دقائق الدم الكيلوسية:

- يكون مفرداً في النمط I (غياب فعالية الأنزيم LPL) أو مشتركاً مع فرط ثلاثيات الغليسيريد في النمط V.

الليبوبروتين a:

- في حال ارتفاعه عن 300 mg/l يكون مولداً للعصيدة.

فرط أبوبيتاليبوبروتين الدم:

- يكون LDL شاذاً و أقل غنىً بالكولسترول ولكنه أكثر غنىً بـ Apo B.

نقص أبوألفاليبوبروتين الدم العائلي:

- ينخفض HDL-كولسترول.

• فرط ألفاليبوبروتين الدم:

- يحدث ارتفاع مفيد في الكولسترول HDL وهو منشأ تناذر "طول العمر".

الجدول رقم 13 : تصنيف اعتلالات الشحوم الرئيسية :

Tableau XIII : Classification des principales dyslipoprotéinémies

Hypercholestérolémie	
Type II a : (↗ bêta)	CT↗ (↗ C.LDL, ↗ Apo B) TG N C.HDL↘ ou N (Apo A1 normale) Sérum clair Forme commune polygénique ou forme familiale mineure, avec xanthomatose, homozygote
Hypertriglycéridémies	
Type IV : (↗ pré-bêta)	CT N (C.LDL et Apo B N) TG ↗ (VLDL) C.HDL ↘ (Apo A1 ↘, sauf éthylisme et traitement estroprogestatif) sérum trouble
Type I :	hyperchylomicronémie, sérum crémeux
Type V :	= I + IV, sérum lactescent et crémeux
Hyperlipidémie combinée familiale	
Type IIb :	CT ↗ (↗ CLDL, ↗ Apo B) TG ↗ CHDL ↘ (Apo A1↘) phénotype multiple et variable chez un même individu et dans une même famille (IIa, IIb, IV) sérum trouble

استقلاب الكالسيوم والفوسفور

تذكرة فيزيولوجية:

الكالسيوم Ca:

- يلعب دوراً رئيسياً في الصلابة الهيكلية بشكل بلورات عظمية.
- عنصر ضروري جداً للعديد من الوظائف الحيوية على المستوى الخلوي وخارج الخلوي: تنظيم الفاعلية الأنزيمية، تنظيم الحوادث الإفرازية (الهرمونية، الوسائط العصبية).
- عامل مساعد لأنزيمات التخثر ومن هنا تأتي ضرورة الثبات الكبير في التركيز الخارج خلوي للكالسيوم للحفاظ على الاستقرار الكلسي الذي تتدخل فيه ثلاث هرمونات ضرورية **موجهة للكلس**: الهرمون نظير الدرقي والفيتامين D و الكالسيتونين.

الفوسفور P:

- شاردة أساسية داخل خلوية، يلعب دوراً أساسياً في الاستقلاب الوسيط (ATP، الفسفرة) .
- يدخل في العديد من المكونات الخلوية (الفوسفوليبيدات، البروتينات الفوسفورية، ...الخ).
- يلعب دوراً هاماً في تكلس وتركيب العظام.

الفيزيولوجية والتنظيم

A/الكالسيوم:

آ/الامتصاص المعوي:

- حوالي 300 mg/24 h (حيث أن % 40 يأتي من الوارد الغذائي الذي يشكل 1 g/j بالنسبة لراشد شاب).
- الامتصاص الفعال يسيطر عليه (بـ $1\text{-}25\ (OH)_2vit.D3$ وكذلك الاستروجينات والأندروجينات) يثبط الامتصاص بالقشرانيات و T4 و هرمون النمو GH.
- الامتصاص المنفعل: يتعلق بالوارد الغذائي.
- المخزون الهيكلي (يشكل 99% من المخزون الكلسي في العضوية)
- يحرض الارتشاف العظمي المقوض للعظام بالهرمون النظير الدرقي PTH و

$1\text{-}25\ (OH)_2vit.D3$ ويثبط بالكالسيتونين.

- الخسارة في البراز (حوالي 800 mg/j)
- الكالسيوم المتناول والغير ممتص (حوالي 700 mg/j)
- الكالسيوم الداخلي المنشأ في الإفرازات الهضمية (100 mg/j).

ب/الإطراح البولي: (150-200 mg/24 h.) يتعلق بـ :

- تعتمد كمية Ca المرشحة في الكبيبات على الوارد الغذائي وعلى كفاءة الامتصاص المعوي وعلى التحريك من العظام.
- يشكل إعادة الامتصاص النبيبي (% 98 من الكالسيوم المرتشح).
- يحرض إعادة الامتصاص بـ PTH و 1-25 ثنائي هيدروكسي فيتامين D_3 والمدرات التيازيدية ويثبطه زيادة الحجم وزيادة الإطراح الصودي.

ج/الأشكال الثلاثة للكالسيوم الكلي:

- Ca الشاردي (% 50) وهو الوحيد الخاضع للتنظيم.
- Ca المرتبط بالبروتينات، غير قابل للترشيح الفائق (% 45).
- Ca المعقدات (أملاح الكالسيوم): (5%).

B / الفوسفور:

تنظيمه :

- الامتصاص المعوي منفعل بالوارد الغذائي.
- إطراحه بولي (400-800 mg/j) .
- تحدث إعادة امتصاص في النبيب الداني (حوالي % 85-95 من الفوسفور المرتشح)، يثبط اعادة الامتصاص PTH، ويزداد اعادة الترشيح بـ 1-25- ثنائي هيدروكسي الفيتامين D_3.
- يعبر تركيز فوسفور الدم عن القيمة الدموية لـ P اللاعضوي (الفوسفات) (P العضوي = الفوسفوليبيدات وفوسفور الكريات الحمراء).

C/الهرمونات المنظمة للاستقلاب الفوسفوري الكلسي:

الهرمون النظير الدرقي (PTH):

- عديد الببتيد يتألف من 84 حمض أميني، يصطنع في الخلايا نظيرة الدرق الرئيسية .
- يفرز PTH بشكله الكامل (1-84) مع جزءه C النهائي .
- يوجد نوعان لـ PTH الجائل في الدوران:

1. PTH "السليم" intacte (يتضمن الطرف الإنتهائي N الفعال حيوياً) وله نصف عمر قصير جداً.
2. الأجزاء C الإنتهائية (تأتي من الاصطناع المباشر والاستقلاب الكبدي والكلوي لـ PTH) ولها نصف عمر طويل.

التنظيم:

يعتمد الإفراز على:

1. تركيز الكالسيوم الشاردي للسوائل الخارج خلوية.
2. يحرض انخفاض كالسيوم الدم اصطناع وإفراز PTH وبالعكس.
3. 1-25-ثنائي هيدروكسي فيتامين D_3.

التأثير:

على الهيكل العظمي:

- يحرض الارتشاف العظمي المقوض للعظام (بالتعاون مع 1-25-ثنائي هيدروكسي فيتامين D_3.

على الكلية:

- يثبط إعادة امتصاص P من النبيب الداني (بتحريض نظام الادينيل سيكلاز – AMP الحلقي للخلايا النبيبية).
- يحرض إعادة امتصاص الكالسيوم من النبيب القاصي.
- يحرض الاصطناع الكلوي لـ1-25-ثنائي هيدروكسي فيتامين D_3.
- يثبط إعادة الامتصاص النبيبي للبيكاربونات و إطراح شوارد H^- .

1-25-ثنائي هيدروكسي فيتامين : 25-1 $(OH)_2$ vit.D_3

- يأتي 20 % من الفيتامين D من المصادر الغذائية و 80% من تحول الكولسترول الجلدي بالأشعة uv إلى كولي كالسيفيرول (فيتامين D3)

الذي يخضع إلى هدركسلة كبدية في الموقع 25، لينتج 25-هيدروكسي كولي كالسيفيرول أو $vit.D_3$ (OH) -25 ثم إلى هدركسلة كلوية في الموقع 1 لينتج $vit.D_3$ $(OH)_2$ 1-25 المستقلب الفعال (هناك مستقلبات أخرى $(OH)_2vit.D_3$ 24-25 و $(OH)_2vit.D_3$ 25-26 و $(OH)_3vit.D_3$ 1-24-25.

- يتم التخزين في مستوى العضلات والنسيج الشحمي والكبد.
- يخضع 25-هيدروكسيلاز الكبدي إلى التنظيم الراجع السلبي بواسطة مُنْتَجه $vit.D_3$ (OH) -25
- يُحرِّض 1-هيدوركسيلاز الكلوي بـ PTH ونقص فوسفور الدم ويثبطه فرط كالسيوم الدم وفرط فوسفور الدم.

التأثير:

على الأمعاء:

- يحرض الامتصاص الفعال لـ Ca و P.

على الهيكل العظمي:

- يحرض الارتشاف العظمي المقوّض للعظام ويحرض تشكل العظام، ومن المحتمل أن له تأثير غير مباشر تبعاً للنسبة Ca-P.

على الكلية:

- يحرض إعادة الامتصاص النبيبي للفوسفور وإعادة الامتصاص النبيبي للكالسيوم بالتآزر مع PTH.
- تثبيط (غير مباشر) لاصطناع PTH.

الكالسيتونين:

- ببتيد ذو قطعة وحيدة يتألف من 32 حمض أميني تفرزه الخلايا C الحول جريبية في الغدة الدرقية.

التأثير:

- يثبط الإرتشاف العظمي المقوض للعظام.
- يبدو أن له دور في التنظيم السلبي للاستقرار الكلسي وكذلك في تثبيط إعادة الامتصاص النبيبي للكالسيوم.

الإصابة

فرط كالسيوم الدم

السبب	الآلية
1- فرط جارات الدرق البدني (ورم غدي، فرط تنسج أو سرطان غدي) أو العائلي أو ضمن إطار NEM أو IIa	↑ الإرتشاف العظمي ↑ الامتصاص المعوي ↑ إعادة الامتصاص النبيبي والكلوي
2- فرط كالسيوم الدم الهرموني الخبيث (القصبات، الكليتان، الدرق، المثانة، المبيض) 3- أمراض الدم (ورم النقي، داء هودجكن أو الورم اللمفاوي، ابيضاض الدم الحاد أو المزمن)	↑ إفراز العوامل المحرضة على الإرتشاف العظمي: 1- الببتيد المرتبط بـ PTH، 2- البروستاغلاندين PGE_2. 3- (osteoclast activating factor) OAF العامل المنشط لكاسرات العظم.
4- فرط كالسيوم الدم الخبيث الحال للعظام (نقائل الثدي، الرئة، البروستات، الدرق، الكلية، ...الخ) 5- فرط الدرق. 6- فرط الفيتامين A.	↑ الإرتشاف العظمي
7- فرط الفيتامين D (تسمم) 8- قصور الكظر 9- الساركوئيدات والأورام الحبيبية 10- فرط تناول الحليب أو المواد القلوية 11- المعالجة المزمنة بالمدرات التيازيدية والليتيوم	↑ الامتصاص المعوي ↑ الامتصاص المعوي أو الارتشاف العظمي ↑ الامتصاص المعوي (إنتاج 25-1 ثنائي هيدروكسي فيتامين D3) ↑ الوارد الكلسي الفائض عن قدرة الكلية على الإطراح. ↑ الامتصاص النبيبي (يترافق غالباً مع فرط جارات الدرق)
13- فرط كالسيوم الدم – نقص كالسيوم البول العائلي (فرط كالسيوم الدم العائلي الحميد).	↑ الامتصاص النبيبي الكلوي.

أولاً: نقص كالسيوم الدم:

A/ عوز الفيتامين D: بسبب:

1. نقص الوارد ، سوء الامتصاص الهضمي.
2. نقص عملية الهدركسلة الكبدية في الموقع 25،أو اعتلالات الكبد، أو المعالجات المضادة للصرع.
3. نقص عملية الهدركسلة الكلوية في الموقع 1، أو القصور الكلوي المزمن، أو فرط فوسفور الدم.

B/ عوز الهرمون النظير الدرقي:

1. **ثانوي:** - بعد العمليات الجراحية.
   - بعد التعرض للإشعاع.
   - بعد انقطاع الطمث في سن اليأس.
   - الإصابة بالارتشاح (النقائل، داء التنكس الصباغي الدموي).
   - تالي لنقص مغنزيوم الدم.
2. **بدئي:** - وبائي أو عائلي ضمن إطار تناذر Di George.
   - الإصابة المتعددة للغدد الصم الناتجة عن المناعة الذاتية.
   - ذاتي أو ذاتي كاذب (PTH يمكن معايرته ولكنه غير فعال حيوياً).

C/ عوز الهرمون النظير الدرقي الكاذب:

النمط I: اضطرابات المستقبلات الكلوية لـ PTH.

النمط II: شذوذات ما بعد المستقبل الخلوي.

ثانياً: فرط كالسيوم البول:

- يعرّف بالإطراح البولي الكلسي الذي يزيد عن 300 mg/24h (7.5 mmol) لدى الرجل و 250 mg/24 h (6.2 mmol)لدى المرأة.

أ ـ الثانوي:

1. أنماط طبيعية من فرط كالسيوم البول ناتجة عن فرط كالسيوم الدم.
2. الحماض النبيبي القاصي، تناذر كوشينغ، المعالجة بالقشرانيات بجرعات مرتفعة.

ب ـ الذاتيidiopathie:

امتصاصي:

- فرط الامتصاص المعوي للكالسيوم أو ارتفاع الإنتاج الكلوي لـ 25-1 ثنائي

هيدروكسي فيتامين D3 البدئي أو التالي لانخفاض إعادة امتصاص الفوسفور من النبيب الدائي.

كلوي: بتثبيط إعادة امتصاص الكالسيوم النبيبي.

ج ـ الغذائي:

- التغذية الغنية بالكالسيوم (فوق 2 g/24h) أو الصوديوم (فوق mmol/h24 150) أو البروتينات (فوق 1 g/kg/24 h).

ثالثاً : نقص كالسيوم البول:

1. تالي للقصور الكلوي والأسباب الأخرى لنقص كالسيوم الدم.
2. فرط كالسيوم الدم مع نقص كالسيوم البول العائلي.

رابعاً : فرط فوسفور الدم:

السبب	الآلية
1- القصور الكلوي المزمن أو الحاد.	↓ الارتشاح الكبيبي لـ P.
2- قصور جارات الدرق الحقيقي أو الكاذب.	↑ إعادة الامتصاص النبيبي لـ P
3- ضخامة النهايات.	↑ إعادة الامتصاص النبيبي لـ P.
4- انحلال عظمي تنشوي.	↑ شدة الارتشاف العظمي
5- المعالجة الكيميائية للتنادرات النقوية التكاثرية.	- تحرر الفوسفور من الخلايا الورمية
6- فرط التقويض الخلوي.	

خامساً : نقص فوسفور الدم:

أ ـ نقص فوسفور الدم الشديد:

- التغذية المفرطة الوريدية للمرضى المصابين بالتجفاف.
- الأدوية المضادة للحموضة.
- الحماض الكيتوني السكري.
- الإقلاع عن الكحول (الفطام الكحولي).
- القلاء التنفسي.
- الحروق الشديدية.

ب ـ نقص فوسفور الدم المعتدل:

- نقص الفيتامين D.
- فرط نشاط جارات الدرق.
- الديلزة الدموية.

- فرط كالسيوم البول.
- اعتلالات النبيبات الكلوية ....الخ.

ج ـ نقص فوسفور الدم الناتج عن المعالجة الطبية:

- الأدوية المضادة للحموضة.
- التسريب السكري.
- الأنسولين.
- القشرانيات.
- الاستروجينات والاندروجينات.
- المدرات الثيازيدية.
- تسريب Nacl.
- البيكربونات....الخ.

الاستقصاءات القاعدية المعيارية:

- إن المعايرات الساكنة ضرورية في الاستقصاء الوظيفي لاستقلاب الفوسفور والكالسيوم وتسمح بحل الأغلبية العظمى من المشاكل التشخيصية.
- لا تستطب الاختبارات الديناميكية إلا في حالات خاصة جداً و معقدة.

أ ـ الكالسيوم الكلي:

الطرق (متعددة):

- قياس اللون (تقنيات آلية)Clorimetrie .
- قياس طيف الامتصاص الذري Spectrometry .
- مسارات الكالسيوم الشاردي (Ca^{++}) Electrodes .

شروط أخذ العينة:

- **الدم:** المريض على الريق،أنبوب جاف،بالنسبة لـCa^{++} سحب لا هوائي للعينة ونقل سريع جداً.
- **البول** :يجمع بول 24 ساعة (أو بول ساعتين) في وعاء منزوع الكالسيوم.

القيم الطبيعية:

- يتراوح كالسيوم الدم بين 2.12-2.68 mmol/l , 105-85 mg/l.
- ينخفض الرقم مع العمر.
- تفسر قيم كالسيوم الدم بالعلاقة مع:

1. **PH**: يزيدها الحماض وتنقص القلوية ارتباط الكالسيوم مع الألبومين.
2. **بروتينات الدم:** تؤدي في حال انخفاضها إلى قيم كاذبة لكالسيوم الدم.

- صيغة التصحيح من أجل تركيز مثالي لبروتينات الدم بمقدار 72 G/L:

Ca المصحح (mg/l) = Ca المقاس (mg/l) / 0.55 + protidemie (g/l)/160

- الصيغة المبسطة ذات العلاقة مع تركيز ألبومين الدم:

Ca المصحَّح (Ca) = mg/l المُقاس (40) + mg/l – تركيز ألبومينات الدم (g/l).

الكالسيوم الشاردي :

- تتغير القيم الطبيعية حسب الجهاز المستعمل،
- مستقل عن تركيز بروتينات الدم وتغيرات PH والعمر والوظيفة الكلوي.
- معايرته معقدة ومكلفة وإجراؤها العملي صعب ومحصور بالمخابر المتخصصة.

كالسيوم بول 24 ساعة: في النظام الغذائي الحر:

- يتغير بشكل كبير ويتراوح عملياً بين
- 100-300 mg/24 h (2.5-7.5) mmol/24h.
- يتعلق بالجنس والعمر والكتلة العضلية والوارد الغذائي.
- أهميته كمعيار مستقل: نسبة الكالسيوم البولي \ الكرياتينين البولي على الريق.
- يزداد الكالسيوم البولي في النظام الغذائي الخالي من الصوديوم والحماض الاستقلابي والأنظمة الغذائية الغنية بالسكريات أو البروتيدات أو بتناول الكحول أو قلة الحركة.
- ينخفض في التمارين العضلية وفي النظام الحاوي على الملح.

التحويل:

$$Ca\ (mg/l) = Ca\ (mmol/l) \times 40.1$$
$$Ca\ (mmol/l) = Ca\ (mg/l) \times 25.10^{-3}$$

ب ـ الفوسفور:

الطريقة: قياس اللون (تقنية آلية)، المعايرات الأنزيمية.

شروط أخذ العينة:

الدم: المريض على الريق، صباحاً ، على أنبوب جاف (يجب تجنب الضغط بالمطاط وتجنب انحلال الدم).

البول : يجمع بول 24 ساعة (أو بول ساعتين) في وعاء مزال الكالسيوم.

القيم الطبيعية:

- فوسفور الدم 0.80-1.45 mmol/l (45-25 mg/l)
- تنخفض بالقشرانيات والتسريب السكري.

فوسفات بول 24 ساعة:

- o يعتمد بشكل كلي على الوارد الغذائي،
- o ليس لها معنى كبير.
- o تفضل نسبة P البولي \الكرياتينين البولي التي لا تلغي تأثير الوارد الغذائي ولكنها تسمح بحسابه من قيمة إعادة الامتصاص (TRP) والقدرة الأعظمية لإعادة امتصاص (TmP/GFR) الفوسفور.

التحويل:

$$P\ (mg/l) = P\ (mmol/l) \times 31.25$$
$$P\ (mmol/l) = P\ (mg/l) \times 32 \times 10^{-3}$$

المعايرات البيولوجية المحسوبة:

A / إطراح الكالسيوم البولي على الريق أو دلالة Nordin:

المعيار:

- مستقل عن الوارد الغذائي والامتصاص الهضمي والجنس والطول وجمع بول 24 ساعة.
- سهل الحساب وموثوق.

التقنية:

- يصوم الشخص منذ الساعة 20 h الليلة السابقة للاختبار.
- يفرغ مثانته الساعة 8 h. ويمتص 250 ml من الماء المقطر.
- نجمع البول من الساعة 8-10 على الريق لمعايرة كالسيوم البول وكرياتينين البول (وأحياناً فوسفات البول وهيدروكسي برولين البول وAMP البولي) نجري معايرة متزامنة الساعة 10 h . لكالسيوم الدم وكرياتينين الدم (وأحياناً فوسفور الدم وAMP البلازمي).

حساب دلالة Nordin: نسبة $\frac{CaU}{CréatU}$

القيم الطبيعية - أقل من (0.45 mmol/mmol) أو (0.15 mg/mg).

التفسير:

- شاهد على الارتشاف العظمي الواضح.
- يزداد في جميع حالات فرط الارتشاف العظمي.
- يفيد في تشخيص السبب المرضي لفرط كالسيوم الدم ونقص كالسيوم الدم.
- يميز وهن العظام المترافق بإعادة التشكل العظمي الشديد من وهن العظام ذو إعادة التشكل المنخفض.

B / قيمة إعادة امتصاص الفوسفور (TRP) والقدرة الأعظمية لإعادة امتصاص الفوسفور (TmP/GFR):

- تشهد إعادة الامتصاص النبيبي للفوسفور على التأثير الحيوي لـ PTH.

التقنية:

- قياس الإطراح البولي للفوسفور والكرياتينين في بول ساعتين وفقاً للتقنية أعلاه.
- يعاير فوسفور الدم ($P\text{-}PO_4$) وكرياتينين الدم (P-créat).
- قياس التراكيز البولية للفوسفور ($U\text{-}po_4$) والكرياتينين (U-créat) والصبيب البولي (الحجم V بـ ml/min).

1ـ تصفية الفوسفور(C-PO4) :

$$CPO_4 = \frac{UPO_4 \times V}{PPO_4}$$

القيم الطبيعية أقل من :15 ml/min

- تسمح هذه التصفية المضافة إلى تصفية الكرياتينين بالحصول على نسبة التصفية لتقدير كمية الفوسفور المرتشح الذي لم يعاد امتصاصه.
- فيما يلي طريقة حساب قيمة إعادة امتصاص الفوسفور.

2ـ Taux de réabsorption du phosphore (TRP) :

$$2.TRP = 1 - \frac{CPO_4}{CCréat} - 1 - \left(\frac{UPO_4}{PPO_4} \times \frac{PCréat}{UCréat}\right)$$

القيم الطبيعية: 0.95-0.80 .

التفسير:

- ينخفض TRP في فرط جارات الدرق البدئي أو الثانوي وفي القصور الكلوي (لانخفاض تصفية الكرياتينين).
- تعتمد هذه النسبة على الوارد الغذائي وتتطلب نظاماً غذائياً مراقباً.

3ـ TmP/GFR القدرة الأعظمية لإعادة إمتصاص الفوسفور:

المبدأ:

- لا تعتمد إعادة الامتصاص النبيبي لـ P فقط على الإطراح البولي للفوسفور وإنما على التركيز البلازمي للفوسفور أيضا وقيمة الترشيح الكبيبي (GFR).
- عند إجراء حقن للفوسفور بتراكيز متزايدة عند الإنسان من أجل رفع قيمة الحمل الفوسفوري المرتشح تصل القدرة الكلوية لإعادة الامتصاص إلى مستوى الإشباع (TmP) الذي يتوافق مع العتبة البلازمية النظرية لتركيز

الفوسفور (= pith بـ mg/dl).

PiTh = TmP/GFR أو **TmP = piTh × GFR**

الحساب:

عندما تكون TRP < 0.8: عملية إعادة الامتصاص النبيبي مخربة ويتوافق piTh مع إنتاج P البلازمي بـ TRP (قيمة إعادة امتصاص الفوسفور):
$TmP/GFR: P\ PO_4 \times TRP$

عندما تكون TRP > 0.8:

$$TmP/GFR = P\ PO_4 \times \left(\frac{TmP}{GFR} \times \frac{1}{P}\right)^*$$

القيم الطبيعية:

- 4.2-2.5 mg/dl.
- ينخفض TmP/GFR (أقل من 2.5 mg/dl) في 75 % من حالات فرط نشاط جارات الدرق.

الهرمون نظير الدرقي (PTH):

الطريقة:

- معايرة بالمقايسة المناعية RIA .
- تتعرف على الهرمون الكامل الجائل والمسمى (PTH السليم) 84-1.
- تسمح هذه المعايرة الحساسة بتمييز القيم المنخفضة والقليلة التأثر بتغير الوظيفة الكلوية.
- لم تعد تطبق المعايرات التي تتعرف على الطرف C الإنتهائي.

شروط أخذ العينة:

- على الريق.
- يعاير المصل أو البلازما (الذي يجمع على EDTA).
- يجرى التنبيذ الفائق على البارد ثم يجمد.

القيم الطبيعية:

- تتعلق بالمخبر و بنوع المعايرة المستخدمة: بين pg/ml / 15-10 .

25 (OH) Vit.D_3

طريقة المعايرة:

- التنافس المناعي الشعاعي.

شروط أخذ العينة:

- على الريق.
- يعاير السيروم الذي يجمع بمعزل عن الضوء.

القيم الطبيعية:

- متغيرة حتى لدى الشخص الواحد (تنخفض مع العمر) وفصلية (تزيد في الصيف).
- تعتمد على المخبر والطريقة المستعملة.
- في الشتاء 10 ng/ml.
- في نهاية الصيف 50 ng/ml.

1-25 (OH) Vit.D_3

طريقة المعايرة: مناعية شعاعية.

شروط أخذ العينة: كما هو الحال أعلاه.

- **القيم الطبيعية**: توجد القليل من التغيرات الموسمية: (25-150 pmol/l).

الكالسيتونين: ليس لاستقصائه أهمية في الاستقلاب الفوسفوكلسي (استقصاء درقي)

AMP الحلقي (AMPc):

- إن 60% من AMPc البولي الكلي ذو منشأ بلازمي (بالترشيح الكبيبي) و 40% من منشأ كلوي (الإفراز بواسطة الخلايا النبيبية المعتمدة على PTH) يمثل الجزء الكلوي لـ **AMPc(N.AMPc)**.

الأهمية والاستعمال:

- مشعر جيد للفعالية الحيوية لـ PTH الجائل في المستوى الكلوي، ولكن تعوزه النوعية.
- تجرى معايرته لاستقصاء الوظيفة نظيرة الدرقية وبشكل خاص لدراسة فعالية هذه الأخيرة بوجود حمل كالسيوم أو أثناء تشخيص السبب المرضي لقصور نظائر الدرق الكاذب.

طريقة المعايرة:- شعاعية مناعية:

شروط أخذ العينة:

البول : بول 24 ساعة أو ساعتين.

الدم:

- يوضع الشخص على الراحة قبل 15 دقيقة من الاختبار (دون تناول أدوية من نمط المشتقات الكزانتينية).
- تجرى المعايرة على البلازما التي تؤخذ على أنبوب حاوي EDTA، تعامل العينة بالتبيذ الفائق ويجمد.

النتائج والقيم الطبيعية:

AMPc البولي الكلي: (U AMPc بـ nmol/ml) ويمكن التعبير عنه 2-4.5 nmoles/mg créat. بحسب الترشيح الكبيبي.

$$\frac{UAMPc \times Pcréatinine}{Ucrétinine} \times 100$$ 1-6 nmoles/100 ml FG

يقاس P créat بـ nmoles/l، U créat بـ nmoles/l.

AMPc الكلوي: (N AMPc) بـ nmoles/100 ml FG:

$$NAMPc = \frac{UAMPc(nmoles/ml) \times Pcréat}{Ucréat} - PAMPc(nmoles/ml) \times 100$$

القيم الطبيعية: 0.9 ±1.4 nmoles/100 ml FG.

القيم المرضية: أكبر من 3 nmoles/100 ml FG.

PTH: (PTH-rP) PTH related البيتيد المرتبط بـ peptide:

- اكتشف البيتيد (s) حديثاً.
- يماثل ترتيب الحموض الأمينية في الطرف الأميني الـ PTH ولكن يختلف عنه ببقية تتالي الحموض الأمينية والمورثة المرمزة.
- هذا البيتيد يمكن أن تفرزه بعض النسج الورمية.
- له تأثيرات على النبيبات الكلوية وتأثيرات عظمية مشابهة لـ PTH ويبدو أنه متورط في حدوث فرط كلس الدم الورمي الخبيث.

الطريقة:

- يجرى في المخابر المختصة.
- معايرة مناعية شعاعية .

أخذ العينة:

- 5 ml دم على Iniprol + EDAT.
- يجرى التنبيذ على البارد ثم الفصل والتجميد.

الأهمية:

- تشخيص فرط كالسيوم الدم الورمي الخبيث: حيث يرتفع PTH-rH بعكس فرط نشاط جارات الدرق البدني وفرط كالسيوم الدم الخبيث الحال للعظام.

المعايير الحيوية لتقدير إعادة التشكل العظمي

A/مؤشرات التشكل العظمي:

1-الفوسفاتاز القلوية:

- طرق المعايرة (عديدة ومختلفة): (% 60-50) من 5 ايزو أنزيمات جائلة من منشأ كبدي وعظمي و(% 40-30) من منشأ معوي ومشيمي.
- يمكن تمييز الإيزو أنزيمات الكبدية والعظمية:
  1. بالرحلان الكهربائي أو دراسة الثبات الحراري.
  2. بإجراء المعايرة المرافقة لـ 5-نيوكليونيداز البلازمي الذي يرتفع في حال توقف الركود الصفراوي.

الأهمية:

- مؤشر قليل الحساسية لفعالية البانيات العظمية.
- يرتفع في حالات الازدياد المفرط للإصطناع العظمي فيزيولوجياً (الطفولة والرشد) أو مرضياً (داء باجيت، لين العظام، فرط نشاط جارات الدرق).

القيم الطبيعية: حسب التقنية المستعملة.

2-الأوستيوكالسين (البروتين العظمي Gla):

الطريقة:

- معايرة شعاعية مناعية تنافسية Radio-immunologoque.

شروط أخذ العينة:

- على الريق، السيروم أو البلازما (+ هيبارين).
- توجد تغيرات يومية (قمة ليلية، وقيمة أصغرية بعد الظهر).

الأهمية:

- هو البروتين الكولاجيني الرئيسي للعظام.
- تعتبر قيمه البلازمية كمؤشر حساس ونوعي لفعالية البانيات العظمية، يرتفع في جميع عمليات إعادة التشكل العظمي (داء paget، فرط نشاط جارات الدرق، تخلخل العظام المترافق بإعادة التشكل الشديد، فرط الدرق).
- ينخفض في حالات قصور جارات الدرق وتخلخل العظام مع المستوى المنخفض لإعادة التشكل العظمي والمعالجة المطولة بالقشرانيات....
- معيار حيوي للمراقبة و المتابعة بسبب حساسيته ونوعيته.

القيم الطبيعية:

- 5-10 ng/ml لدى الراشد.
- توجد قمتان (أكبر من 15 ng/ml) أثناء السنة الأولى من الحياة وعند البلوغ.

B / مؤشرات الارتشاف العظمي:

1-الهيدروكسي برولين البولي الكلي:

الطريقة:

- توجد طرق متعددة للمعايرة: بشكل خاص قياس الضوء الطيفي spectrophotométrie.

شروط اخذ العينة:

- يجمع البول (على Merseptyl) لمدة 24 ساعة أو لساعتين على الريق.

الأهمية:

- إن الحموض الأمينية المتحررة بتقويض الكولاجين لا تستعمل مرة أخرى في الاصطناع وتطرح في البول بشكل حر وببتيدي و ترتفع القيم البولية في جميع حالات زيادة turn over العظمية.

القيم الطبيعية:

- تتغير حسب الطريقة: 15-40mg/24h لدى الراشد.
- تزداد لدى الراشد وفترة الشيخوخة.

الاختبارات الديناميكية

- تسمح بحل أغلب المشاكل التشخيصية.
- يقل استعمال الاختبارات الديناميكية شيئاً فشيئاً، ولكن يقدم بعضها أحياناً معلومات هامة من أجل بعض التشاخيص السببية وبشكل أساسي اختبارات حمل الكالسيوم واختبار PTH الخارجي.

A / اختبار حمل الكالسيوم:

المبدأ:

- تقدير شدة تثبيط إفراز الهرمون نظير الدرقي مما يسمح بإثبات استقلالية أو عدم استقلالية هذا الهرمون.

1/الحمل الفموي الكلسي:

الاستطباب:

- تشخيص السبب المرضي لفرط كلس البول.
- التشخيص الإيجابي لفرط نشاط نظائر الدرق الذي يكون فيه كلس الدم طبيعياً.

التقنية:

- يصوم الشخص اعتباراً من الليلية السابقة للاختبار.
- يتناول في الساعة 7 صباحاً 600 ml من الماء المقطر، وفي الساعة 9 صباحاً يتناول 1 g من عنصر الكالسيوم الممزوج بالغذاء (وفي الساعة 11 من جديد 300 ml ماء مقطر).
- يجمع بول ساعتين (من الساعة السابعة إلى التاسعة) وبول 4 ساعات (من 9-13) لمعايرة الكالسيوم والكرياتينين وAMPc البولي.
- في الساعة 9 و13: تؤخذ عينة دموية لمعايرة الكرياتينين والكالسيوم و PTH 1-84 وAMPc.

التفسير: الجدول 14 :

في الحالة الأساسية (القاعدية): يكون إطراح الكالسيوم البولي (Ca\الكرياتينين على الريق) وAMPc الكلوي وPTH (السليم) طبيعي في فرط كالسيوم البول الامتصاصي، ويحدث ارتفاع (ضعفي إلى 3 أضعاف الطبيعي) في فرط كالسيوم البول الكلوي وفرط نشاط جارات الدرق.

بعد الحمل الكلسي:

- يتضاعف إطراح الكالسيوم البولي لدى الأشخاص الطبيعيين.
- يرتفع بشكل بسيط بالنسبة للقيم الأساسية المرتفعة سابقاً في فرط كالسيوم البول

الكلوي وفرط نشاط جارات الدرق ويتضاعف 3 أو 4 مرات في فرط كالسيوم البول الامتصاصي.

- ينخفض AMPc الكلوي و PTH لدى الأشخاص الطبيعيين وفي فرط كالسيوم البول الذاتي بينما تبقى الأرقام مرتفعة في فرط نشاط جارات الدرق.
- إن هذا الاختبار سهل الإنجاز وقصير ولكن شرحه صعب أحياناً بسبب نوعيته التي ما تزال قيد النقاش.

2/اختبار تسريب الكالسيوم:

الاستطباب:

- تشخيص فرط نشاط جارات الدرق.

التقنية:

- يوضع الشخص على نظام معتدل الحريرات لفترة ثلاثة أيام قبل الاختبار.
- يسرب وريدياً بين الساعة 12-9 غلوكونات الكالسيوم 10 % أي mg/kg 13 من الوزن) الممدد في 500 ml من السيروم الفيزيولوجي

معايرة البول:

- قبل وبعد 24 ساعة من الاختبار معايرة الكالسيوم و P و الكرياتينين وكذلك AMPc.

معايرة البلازما:

- قبل وبعد 6 ساعات من بداية الاختبار معايرة P و Ca و 84-1 PTH و AMPc .
- تحسب تصفية الفوسفور قبل وبعد الاختبار.

التفسير:

- يرتفع فوسفور الدم لدى **الشخص الطبيعي** (حوالي 6 mg/l) بينما تنخفض تصفية P وكذلك AMPc الكلوي و PTH.
- **في فرط نشاط جارات الدرق البدئي:**
- يرتفع فوسفور الدم بشكل بسيط جداً أو أقل من 6 mg/l.
- لا تتغير تصفية P، ويبقى PTH الجائل مرتفعاً.
- إن هذا الاختبار مميّز بشكل ضعيف بل وحتى خطر عندما يكون فرط كالسيوم الدم القاعدي هاماً.

B/اختبار نقص الكالسيوم المحرّض:

1/اختبار نقص الكالسيوم بـ EDTA:

الاستطباب:

- تشخيص قصور جارات الدرق وأحياناً فرط نشاط جارات الدرق الثانوي.

المبدأ:

- يحرض انخفاض كالسيوم الدم إفراز الهرمون نظير الدرقي.

التقنية:

- يوضع الشخص على الصيام منذ الليلة السابقة للاختبار، يسرب لمدة ساعتين (50 mg/kg) من EDTA الصودي في 500 ml من السيروم السكري متعادل التوتر.
- يقاس كالسيوم الدم PTH في بداية الاختبار وفي الساعة 3، 8، 24 بعد بداية الاختبار.

التفسير:

- ينخفض كالسيوم الدم بمقدار % 20-30 لدى **الشخص الطبيعي:** ويعود للطبيعي بنسبة % 80 بعد 8 ساعات و % 100 الساعة 24.
- في **قصور جارات الدرق** تحدث عودة غير كافية وغياب تحريض PTH.

2/اختبار نقص كالسيوم الدم بالكالسيتونين:

الاستطباب:

- تشخيص الآفات العظمية ذات الارتشاف الشديد من قبل كاسرات العظم.

المبدأ:

- تقدير شدة فرط هدم العظم عن طريق مقدار نقص كالسيوم الدم المحرض.

التقنية:

- يحقن 100 UMRC كالسيتونين سمك السلمون عضلياً صباحاً على الريق (Myacalcic-Calsyn). يعاير الكالسيوم في الحالة الأساسية (القاعدية) وفي الساعة 3، 6، 9، 24 بعد بداية الاختبار.

التفسير:

- ينخفض الكالسيوم بمقدار 2-3 mg/l، لدى الشخص الطبيعي، ثم يعود طبيعياً في الساعة 24 (يكون الاختبار سلبياً في حال الانخفاض لأقل من 4 mg/l).
- في فرط نشاط جارات الدرق وفرط كالسيوم الدم التنشؤي néoplasique: يحدث انخفاض إلى8 mg/l تقريباً حوالي الساعة 9 من الاختبار.
- **في داء باجت:** يحدث انخفاض أكثر أهمية (10 mg/lأو أكثر) ومبكر (الساعة

3) ويستمر حتى الساعة 24.
- الاختبار سهل، غير خطر ولكنه ضعيف النوعية في التشخيص السببي ولذلك فهو قليل الاستعمال.

3/اختبار الصيام الكلسي:

الاستطباب:
- التشخيص السببي لفرط كالسيوم البول الغامض Idiopathie .

المبدأ:
- تصحيح فرط كالسيوم البول المرتبط مع فرط الامتصاص المعوي.

التقنية:
- يطبق لمدة 7 أيام نظامي غذائي فقير بالكالسيوم (أقل من 400mgCa/24 h) ثم يقاس كالسيوم بول 24 ساعة قبل الاختبار وفي الأيام 5، 6، 7 من الاختبار.

التفسير:
- في فرط كالسيوم البول الامتصاصي، يتصحح كالسيوم البول بعكس حالات فرط كالسيوم البول الأخرى التي يستمر فيها فرط الكالسيوم.

4/اختبار المدّرات الثيازيدية:

الاستطباب:
- يسمح بتمييز فرط نشاط جارات الدرق الطبيعي كالسيوم الدم من حالات فرط كالسيوم البول الغامض الكلوي.

المبدأ:
- تزيد المدرات الثيازيدية امتصاص Ca النبيبي و تزيد حساسية النبيب القاصي للهرمون نظير الدرقي.

التقنية:
- يعطى 50-100 mg/j من الديكلوتيازيد 24 ساعة كل يومين أثناء الاختبار وخلال الأيام الثمانية التي تلي الاختبار، ويقاس PTH 1-84 قبل ونهاية الاختبار.

التفسير:
- يحدث لدى الشخص الطبيعي انخفاض بسيط في كالسيوم البول وارتفاع عابر في كالسيوم الدم الذي يبقى ضمن الحدود الطبيعية العليا ، كما يحدث انخفاض PTH.

في فرط نشاط جارات الدرق البدئي:
- يحدث انخفاض واضح في كالسيوم البول وزيادة واضحة ومستمرة في كالسيوم الدم .

- كما لا تحدث إزالة و إزاحة لـ PTH الجائل.

في فرط كالسيوم البولي الغامض الكلوي:

- يحدث انخفاض ملحوظ في كالسيوم البول ولكن يبقى كالسيوم الدم ضمن الحدود الطبيعية.
- إن هذا الاختبار سهل الإنجاز ومفيد في الحالات التي لا تسمح فيها معايرة الهرمون نظير الدرقي بتشخيص فرط نشاط جارات الدرق.

5/اختبار الهيروكورتيزون:

الاستطباب:

- التشخيص التفريقي بين نشاط نظائر الدرق البدئي والأسباب الأخرى لفرط كالسيوم الدم.

المبدأ:

- تثبط القشرانيات امتصاص Ca المعوي.

التقنية:

- الإعطاء الفموي لمدة 8-10 أيام 100-200 mg هيدروكورتيزون مع حماية جدار المعدة.
- يقاس كالسيوم الدم كل يومين.

التفسير:

- لا يحدث انخفاض هام (أكبر من 10 mg/l) في كالسيوم الدم في فرط نشاط جارات الدرق البدئي، بعكس الأسباب المرضية الأخرى.
- هذا الاختبار مميّز بشكل ضعيف ويكون سلبياً غالباً في فرط كالسيوم الدم الخبيث الشديد وقليل الفائدة لطول فترته.

6/اختبار PTH الخارجي:

الاستطباب:

- التشخيص التفريقي لقصور جارات الدرق الكاذب Pseudo-hypoparathyroïdisme PSH لدى الأطفال.

المبدأ:

- دراسة استجابة النبيبات الكلوية لـ PTH الخارجي، والتي تقدر بـ AMPcN و TmP/GFR.

التقنية:

- تسريب 3 UI/kg لمدة 10 دقائق لدى الطفل أو 200 UI (أمبولة واحدة) من PTH البشري (الأجزاء 1-34) Parathar® الممدد في 10 ml من المحل.
- من الضروري الإماهة بـ 200 ml ماء في الساعة فترة الساعتين اللتان

تسبقان وتليان التسريب.

- يجمع بول الساعة السابقة للاختبار ثم كل 30 دقيقة لمدة ساعتين بعد التسريب لمعايرة وحساب AMPcN و TmP/GFR.

التفسير:

- في PSH من النمط I لا يحدث ارتفاع في AMPcN و TmP/GFR.
- بينما يرتفع فقط AMPcN في PSH من النمط II.

الاستطباب : قليل الاستعمال للأسباب التالية :

1- وجود مشاكل في حساسية معايرة AMPc .

2- مشاكل جمع البول عند الأطفال .

3- صعوبة الحصول على PTH الخارجي .

الخلاصة

تشخيص الإضطرابات الرئيسية في الاستقلاب الفوسفوكلسي:

تشخيص فرط كالسيوم الدم:

1. عن طريق التحقق من فرط كالسيوم الدم بعدة عينات، وشرحه تبعاً للحجم وزوال الإماهة الخارج الخلوية الحادثة.
2. إن تشخيص السبب المرضي لفرط كالسيوم الدم هو الأكثر سهولة غالباً عن طريق الدراسة البسيطة للمعايرات الساكنة إلى جانب المعطيات السريرية و الشعاعية.
3. إن المشكلة الأكثر تكراراً هي تأكيد فرط نشاط جارات الدرق البدئي وتمييزه بشكل واضح عن فرط كالسيوم التنشؤئي néoplasique.
4. تتمم الدراسة الفوسفوكلسية القاعدية وحساب TRP و TmP/GFR.
5. يُدْعَم تشخيص فرط نشاط جارات الدرق البدئي بمعايرة PTH السليم (intacte) البلازمي و AMPc الكلوي الذي لا يكون مميَزاً دائماً (يرتفع أحياناً في فرط كالسيوم الدم الهرموني الخبيث).
6. من الواجب مناقشة استطبابات الاختبارات الديناميكية وبشكل أساسي اختبار الحمل الفموي الكلسي.

الجدول رقم 14 : المعين في تشخيص فرط جارات الدرق :

Tableau XIV : Aide au diagnostic des hyperparathyroïdismes compte tenu de la pluralité des formes normo- ou hypercalcémiques

Calcémie	N ou ↗
Phosphorémie	N ou ↘
Parathormone intacte	N (inappropriée) ou ↗
AMPc néphrogénique	↗
Taux de réabsorption du phosphore	↘ ou N
Capacité maximale de réabsorption du phosphore	↘
Phosphatases alcalines	N ou ↗
Charges orales de calcium : AMPcN et PTH intacte non suppressibles.	

الجدول رقم 15 : الأسباب الرئيسية لفرط كالسيوم الدم و الاضطرابات الحيوية المرافقة .

Tableau XV : Principales étiologies des hypercalcémies et anomalies biologiques correspondantes

	VS	P sang	Urines		TRP	PTH 1-84	AMPcN	Paramètres biologiques Autres ou épreuves dynamiques	Autres éléments
			Ca	P					
Hyperparathyroïdie primitive		↘	↗	↗	↘	↗	↗	Acidose hyperchlorémique ; ostéocalcine ↗ ; charge orale calcique	Bilan Rx localisateur
Immobilisation			↗						
Hyperthyroïdie	N	N ou ↗	↗	N	N	N	N	TSH ↘ T4 L ↗	
Hypervitaminose D			N ou ↗			↘		25 (OH) D_3, (1-25 OH_2 D_3) ↗	
Hyperparathyroïdie secondaire autonomisée (Insuffisance rénale)		↗	↘	↘	↘	↗++	↗		Insuffisance rénale Lésions osseuses
Sarcoïdose	N ou ↗	N ou ↗	↗	N		N ou ↘	N ou ↘	1-25 $(OH)_2$ D_3 ↗	Biopsies bronchiques. Lavage
Hypercalcémies malignes		N ou ↗	↗↗	N	N	N ou ↘	↘	(OAF) (PGE_2)	Lyses osseuses Évolution rapide Contexte clinique
Hémopathies	↗		↗		N	N ou ↘	N ou ↘	PTH rP ↗ 25 $(OH)_2$ Vit D3 ↗ OAF (?) PGE_2 (?)	Lésions osseuses Bilan hématologique
Hypercalcémies humorales malignes		↘	↗	↗		N ou ↘	↗		Autres syndromes paranéoplasiques

تشخيص فرط كالسيوم البول الطبيعي كالسيوم الدم:

- إن الاستقصاء الذي يُتَصوَّر إجراؤه في حالات ارتفاع كالسيوم البول المسجل في عدة سحوبات للعينة هو التحصي الكلسي الناكس أو في حال وهن العظام الغير مفسَّرة.
- إن الخطوة الأولى هي التحقق من فرط كالسيوم البول بعد أسبوع من إتباع نظام غذائي مُراقب يتألف يومياً من 1g Ca (لا يعطى الحليب + 600 mg غلوكونات Ca في اليوم) و 150 mmol/j صوديوم و 1 g/kg/j بروتيدات.
- ثم تجرى معايرة ساكنة، وبعدها يجرى اختبار الحمل الفموي للكالسيوم (1 g)، تقاس المعايير الفوسفوكلسية الدموية والبولية و PTH و AMPcN.
- لدى المصابين بالحصى البولية يجب البحث عن الإدرار الغير كافٍ وفرط اوكسلات البول وفرط بولة الدم ونقص سترات البول.
- يراقب هيدروكسي برولين البول والإستيوكالسين البلازمي لدى المصابين بوهن العظام.

تشخيص نقص كالسيوم الدم:

- يجب تفسير معايرة كالسيوم الدم دائماً بالعلاقة مع تركيز بروتينات الدم.

الجدول رقم 16 : الاضطرابات الملاحظة في فرط كالسيوم البول، طبيعي كالسيوم الدم :
الجدول رقم 17 : الأسباب الرئيسية لنقص كالسيوم الدم و الاضطرابات المرافقة :

Tableau XVI : Anomalies rencontrées dans les hypercalciuries normocalcémiques

	A jeun				Après charge orale calcique		
	Calciurie	Hydroxy-prolinurie	PTH 1-84	AMPcN	Calciurie	PTH 1-84	AMPcN
H I absorptive	N ou ↗	N	N	N	↗↗	N	N
H I rénale	↗	↗	↗	↗	↗	↘	↘
Hyperparathyroïdisme normocalcémique	↗	N ou ↗	↗	↗↗	↗	↗	↗↗

Tableau XVII : Principales étiologies et anomalies associées des hypocalcémies

	Sang		Urines		PTH	$25-(OH)D_3$	Test à la PTH exogène	
	Ca	P	Ca	TmP/GFR	1-84		TMP/GFR	AMPcN
Déficit en vitamine D	↘	↗↘	↘	↗↘	↗	↘	–	–
Hypoparathyroïdisme	↘	↗	↘	↗	↘	–	↘	↗
PSH absorptive rénale	↘	↗	↘	↗	↗	–	– –	– ↗

اضطرابات التمعدن العظمي

وهن العظام وتلين العظام

1. يتطلب إثبات زيادة الشفافية العظمية وضع خطة لكشف السبب المرضي.
2. إن دراسة الاستقلاب الفوسفوكلسي ليست عنصراً محدداً لذلك.
3. ليس للاختبارات الديناميكية أية فائدة .
4. تبقى الخزعة العظمية الفحص المرجعي.
5. يشكل قياس الكثافة العظمية الفحص الروتيني الذي يسمح بتقدير النقص العظمي كمياً وتقدير تطوره مع الوقت.
6. يعتبر نقص الاستروجين والعلامات الشعاعية لنقص الكتلة العظمية وفرط نشاط جارات الدرق البدئي والمعالجة بالقشرانيات البراهين الرئيسية لنقص الكتلة العظمية.

وهن العظام Ostéoporose:

- يكون كالسيوم وفوسفور الدم والفوسفاتاز القلوية والهيدروكسي برولين طبيعيين.
- كما أن كالسيوم البول طبيعي ولكنه قد يتغير أحياناً بشكل كبير.
- **وهن العظام المترافق مع فرط كالسيوم البول**: يلاحظ في فرط كالسيوم البول الغامض وأمراض العظام الناتجة عن فرط نشاط الغدة الدرقية وقلة الحركة (مع وجود إمكانية لحدوث فرط كالسيوم الدم).
- **وهن العظام المترافق مع مستوى طبيعي لكالسيوم البول**: يلاحظ في وهن العظام الغامض أو فرط الكورتيزولية أو نقص نشاط الأقناد (Klinefelter، Turner، تشمع الكبد) أو داء Lobstein (داء صلب العين الزرقاء) الذي تبدأ أعراضه بشكل متأخر.
- من المهم تمييز وهن العظام الذي يحدث فيه مستوى عال من إعادة التشكل العظمي لدى المريض الشاب عن الإصابات الأخرى لوهن العظام.
- يشكل ارتفاع نسبة (Nordin Ca\الكرياتينين البولي) مؤشراً لصالح فرط الارتشاف العظمي.

تلين العظام Ostéomalacie:

- إن العلامات الحيوية الأكثر شيوعاً هي: نقص كالسيوم الدم المعتدل ونقص كالسيوم البول الواضح وزيادة الفوسفاتاز القلوية والهيدروكسي برولين ونقص الفيتامين D_3.

- إن الأسباب المرضية متعددة: ولا تأتي الاختبارات الديناميكية إلا بالقليل من الدلائل التشخيصية.
- نذكر من بين الأسباب: الحماض النبيبي المزمن والحماض مفرط الكلور الدم واضطرابات حموضة البول مع فرط كالسيوم البول القابل للتخفيض عن طريق قلونة البول.
- إن الاختبار الأكثر استعمالاً هو اختبار حمل كلور الأمونيوم.

1/اختبار الحمل (كلور الأمونيوم) المعياري:

- يعطى 5 g من NH_4cl لمدة 5 أيام متتالية ويقاس يومياً الـ PH والحموضة القابلة للمعايرة والبيكروبونات البولية مع مراقبة البيكربونات البلازمية.

التفسير:

- ينخفض PH، في البول، إلى أقل من 5 وتتضاعف الحموضة القابلة للمعايرة (أكبر من 30 mEq/min) وتنخفض البيكربونات بشكل كبير.
- تنخفض البيكربونات في الدم أقل من 15 mEq/l في اليوم الخامس.

2/الاختبار القصير:

- يعطى 0.10 g/kg من NH_4cl لمدة واحدة ويجمع البول كل ساعة لمدة 8 ساعات مع مراقبة نفس معايير الاختبار الطويل: ينخفض PH لأقل من 5.2، تتراوح الحموضة القابلة للمعايرة بين 25-50 mEq/min، وتنخفض البيكربونات البولية بشكل كبير.

3/اختبار حموضة البول بكلورهيدرات الأرجنين:

- إن تسريب 800 ml/m^2 من كلورهيدرات الأرجنين 4 ساعات لثلاثة أيام متتالية مع إتباع نظام غذائي مراقب الملح (8 g Nacl) هو الاختبار الأكثر موثوقية.
- يحدد PH البولي والحموضة القابلة للمعايرة في الزمن الأساسي (القاعدي) وكل ساعتين لفترة الثماني ساعات التي تلي بداية كل تسريب.
- تعاير شوارد الدم والبول في بداية ونهاية التسريب.
- قياس PH الدموي في بداية التسريب الأول ونهاية التسريب الأخير.

يجرى هذا الاختبار في حالة:

- حماض النبيب القاصي نمط Albright حيث لا يكون PH البولي أقل من 6.
- حماض النبيب الداني حيث ينخفض PH البولي تحت 5.5 ويستمر طرح البيكربونات بغزارة.
- اضطرابات كلور البول.يمكن أن يساهم هذا الاختبار أيضاً في مناقشة السبب المرضي لنقص بوتاسيوم الدم خاصة عندما ينخفض كلور البول.

جدول المحتويات

ب- اضطرابات الغدد الصم المرافقة

رابعاً : هرمون النمو :

أ- التنظيم

ب- المعايرة

1- استقصاء ضخامة النهايات

أ- اختبارات التثبيط

ب- اختبارات التحريض

ج- الاختبارات الأخرى

د- الخلاصة

2- الأورام المفرزة للهرمونات البروتينية السكرية

3- استقصاءات القزامة الناتجة عن نقص هرمون النمو

أ- التشخيص

ب- اختبارات التحريض

ج- اختبارات التحريض المزدوجة

د- التشخيص التفريقي

خامساً : قصور النخامى الأمامية :

1- بروتوكولات الاستقصاء

سادساً : الهرمون المضاد للإدرار (الفازوبرسين) :

1- التنظيم

2- استقصاء البيلة التفهه

3- استقصاء حالة فرط افراز الفازوبرسين

أ- العلامات الموجهه

ب-اختبار فرط الحمل المائي

4- الاختبارات المتممة

أ- اختبارات تثبيط الـ ADH .

ب-اختبار تحريض الـ ADH .

سابعاً : البلوغ :

1- التسلسل الزمني للبلوغ

2- الاصابة

3- المعايرات الهرمونية

أ-اختبارات التحريض

ب- الاصابة
ت- المعايرات الهرمونية

6.المبيض

آ - التنظيم و الفيزيولوجية
ب- الثلاثية الوظيفية للمبيض
ج- الافراز المبيضي
ث- المركبات الوسيطية

7. الحالات المرضية

آ- انقطاع الطمث البدئي و الثانوي المترافق مع ارتفاع موجهات الأقناد
ب- المعايرات الهرمونية
ج- الاستقصاءات السكنة للجسم الأصفر

8. علم هرمونات الحمل

آ- الهرمون المشيمي المولد للحليب
ب- الستيروئيدات الجنسية

9. الاجراء التي يجب اتخاذها في حال انقطاع الطمث

آ- النقاط السريرية الأساسية الثلاث

10. الشعرانية

آ- مستوى تستوسترون طبيعي
ب- مستوى التستوسترون متوسط
ج- مستوى التستوسترون مرتفع

عاشراً : الاستقلاب السكري :

1. تذكرة فيزيولوجية

آ – الغلوكوز
ب- الانسولين

2. الاصابة

آ- السكري و عدم تحمل السكري

3. نقص سكر الدم

آ- نقص سكر الدم الوظيفي
ب- نقص سكر الدم المحرض
ج- نقص سكر الدم لدى الأطفال

4. استقصاء حالة عدم تحمل الغلوكوز و الداء السكري

آ- المعايرات القاعدية
ب- الاختبارات الديناميكية

الحادي عشر:استقلاب الدسم (الليبوبروتينات و التصلب العصيدي)

الثاني العشر : استقلاب الكالسيوم و الفوسفور





L'ENDOCRINOLOGIE ET LE LABORATORIE

L' interprétation du labo dans l' endocrinologie, le diabète et le métabolisme.

يقدم هذا الكتاب مختلف طرق الاستقصاء الوظيفي في أمراض الغدد الصم والداء السكري والاستقلاب التي يمكن استخدامها في الواقع العملي السريري، وتشكل هذه الاستقصاءات وسيلة جيدة للأطباء الذين يتعرضون لتشخيص حالات مرضية في مجال الغدد الصم.

وقد وضعت هذه الاختبارات ضمن استراتيجية تسمح للأطباء بالإجابة على الأسئلة المعقدة في العديد من أمراض الغدد الصم المتداخلة.

كما تم تزويد الكتاب بتذكرة فيزيولوجية من أجل تبسيط تفسير النتائج وكذلك إضافة جداول ومخططات تساعد الأطباء على اختيار الاختبارات الضرورية من غيرها.

لقد اعتمدنا في الكتاب على الدراسات والنشرات الدورية التي يصدرها معهد باستور الوطني الفرنسي بالنسبة للمعايير المخبرية وتقنية بعض الاختبارات الوظيفية.

أخيراً هذا الكتاب هو أداة عمل موجهه للأطباء من أجل تجنب تعداد الفحوص والاختبارات المتممة غير المفيدة و تساعد على إزالة الشك الذي يعتري بعض التوجهات التشخيصية واتباع المعايير المخبرية الأكثر استخداماً.